

**Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie nach orthotoper
Lebertransplantation**

Eine retrospektive 12 Jahres Analyse des Transplantationszentrum Bonn

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Jan-Michael Broja

Krefeld

2009

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. René H. Tolba
2. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Kurts

Tag der Mündlichen Prüfung: 04. Juni 2009

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Hirner und
dem Haus für Experimentelle Therapie
ehem. komm. Leiter: Prof. Dr. med. R. H. Tolba

*Meinen Eltern
Birgit und Arnold
und natürlich Questo*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
1. Einleitung	11
1.1 Ziel und Umfang der Studie	15
1.2 Indikation zur Lebertransplantation	16
1.2.1 Retransplantation.....	20
1.2.2 Abstoßungsreaktionen	21
1.3 Klassifikation und Einteilung der Lebererkrankung	24
1.3.1 Child Pugh-Klassifikation	24
1.3.2 MELD-Score	25
1.4 Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) und Eurotransplant	28
1.5 Immunsuppression	29
1.5.1 Calzineurininhibitoren.....	29
1.5.2 Steroide (Prednison®).....	30
1.5.3 Azathioprin (Imurek®).....	31
1.5.4 Mycophenolat-Mofetil (CellCept®).....	31
1.5.5 Sirolimus (Rapamune®).....	32
1.5.6 Everolimus (Certican®)	33
1.5.7 Interleukin-2-Antikörper (Basiliximab®=Simulect®).....	33
1.6 Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie	34
1.6.1 Nierenfunktionseinschränkung.....	34
1.6.2 Arterielle Hypertonie.....	39
1.6.3 Diabetes und Post Transplant Diabetes mellitus (PTDM)	42
1.6.4 Neurologische / Psychiatrische Komplikationen	46
2. Patienten und Methoden.....	48
2.1 Patienten	48
2.1.1 Indikation zur Lebertransplantation	49
2.2 Methoden.....	51

2.2.1	Nierenfunktionseinschränkung.....	51
2.2.2	Dialyse.....	51
2.2.3	Arterielle Hypertonie.....	51
2.2.4	Post Transplant Diabetes mellitus (PTDM)	51
2.2.5	Neurologische / Psychiatrische Komplikationen	51
2.3	Immunsuppression	52
2.3.1	Abstoßung	52
2.3.2	Cyclosporin A (Sandimmun Optoral®)	52
2.3.3	FK 506 (Tacrolimus®)	53
2.3.4	Steroide (Prednison®).....	53
2.3.5	Azathioprin (Imurek®).....	53
2.3.6	Mycophenolat-Mofetil (CellCept®).....	54
2.3.7	Sirolimus (Rapamune®).....	54
2.3.8	Everolimus (Certican®)	54
2.3.9	Interleukin-2-Antikörper (Basiliximab®=Simulect®).....	54
2.4	Statistik.....	55
3.	Ergebnisse	56
3.1	Abstoßungen.....	57
3.2	Nierenfunktionseinschränkung.....	58
3.3	Dialyse.....	60
3.4	Arterielle Hypertonie.....	61
3.5	Post Transplant Diabetes mellitus (PTDM)	63
3.6	Neurologische / Psychiatrische Komplikationen	65
3.7	Zusammenhang zwischen der Mortalität und der Child-Pugh Einteilung	68
3.8	Zusammenhang zwischen der Mortalität und den Komorbiditäten nach OLTx	68
3.9	Einsatz und Einfluss von Mycophenolat-Mofetil (MMF).....	71
4.	Diskussion	72
4.1	Abstoßungsreaktionen.....	73
4.2	Nierenfunktionseinschränkungen.....	74

4.3	Arterielle Hypertonie.....	78
4.4	Post Transplant Diabetes Mellitus.....	79
4.5	Neurologische / psychiatrische Komplikationen.....	82
4.6	Schlussfolgerung	84
5.	Zusammenfassung.....	87
6.	Literaturverzeichnis.....	88
7.	Danksagung.....	115
8.	Lebenslauf	116

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American-Diabetes-Association
ADH	Antidiuretisches Hormon
AH	Arterieller Hypertonus
ALV	Akutes Leberversagen
BD	Blutdruck
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bzw.	beziehungsweise
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
chron.	chronisch
CMV	Cytomegalie Virus
CNI	Calcineurininhibitoren
CyA	Cyclosporin A
CyA-Th	CyA-Therapie
d	Tag
d. h.	das heißt
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSO	Deutsche Stiftung für Organtransplantation
FK 506-Th	FK 506-Therapie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ELTR	European Liver Transplant Registry
et al.	et alii
ET	Eurotransplant
FKBP-12	FK Binding Protein 12
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HRS	Hepatorenales Syndrom

HU	High-Urgency
IDF	International-Diabetes-Federation
IL-2	Interleukin-2
IL-4	Interleukin-4
IL-15	Interleukin-15
IL-2-Ak	Interleukin-2-Antikörper
Inc.	Incorporated
INR	International Normalized Ratio
ISH	International Society of Hypertension
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
M	Mittelwert
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
m-TOR	mammalian target of rapamycin
NFE	Nierenfunktionseinschränkung
NKF	National Kidney Foundation
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
OLTx	Orthotope Lebertransplantation
OR	Odds Ratio
Pat.	Patient
PNF	Primäre Nicht-Funktion (primary non-function)
Prä Op	präoperativ
PTDM	Post Transplant Diabetes mellitus
PTT	Prothrombin-Zeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
RNS	Ribonukleinsäure

SD	Standardabweichung
TNF	Tumornekrosefaktor
Tx	Transplantation
UNOS	United Network for Organ Sharing
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
Yr	Year

1. Einleitung

Die orthotope Lebertransplantation (OLT_x) hat sich seit der ersten Transplantation 1963 durch T.E. Starzl in Denver als Standardverfahren in der Therapie progredienter, chronischer Leberkrankheiten, die konservativ nicht mehr zu beherrschen sind, etabliert (Starzl et al., 1989). Die Fortschritte in der chirurgischen operativen Technik und der Intensivmedizin sowie die Entwicklung von immer potenteren Immunsuppressiva tragen weltweit dazu bei, dass die Zahl der Organtransplantationen zunimmt.

Die „Deutsche Stiftung für Organtransplantation“ (DSO) hat die Daten aller Organtransplantationen im Zeitraum von 1982 bis 2006 in Deutschland veröffentlicht. In Abbildung 1 ist die Entwicklung der Organtransplantationszahlen nach postmortaler Spende im Zeitraum von 1982 bis 2006 dargestellt.

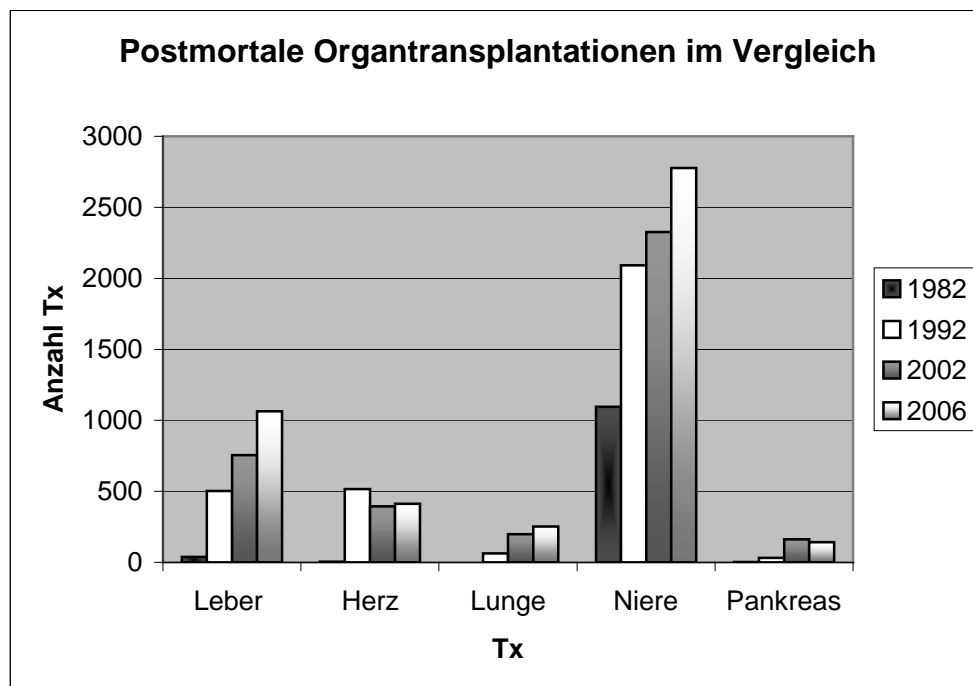


Abbildung 1: Anzahl postmortaler Leber-, Herz-, Lungen-, Nieren- und Pankreas-Tx im Vergleich von 1982 bis 2006

(modifiziert nach: Kirste, 2007, www.dso.de)

Insgesamt stieg die Anzahl aller in Deutschland durchgeführten Transplantationen (nach postmortaler Spende) von 1039 Transplantationen im Jahr 1982 auf 4646 Transplantationen im Jahr 2006. Betrachtet man alleine die Zahl der Lebertransplantationen im Zeitraum von

1982 bis 2006, so lässt sich hier ein vergleichbarer Anstieg beobachten. Nachdem im Jahr 1982 nur 38 Patienten lebertransplantiert wurden, waren es im Jahr 2006 schon 1063 Patienten (www.dso.de).

Durch den Wissenszuwachs und Forschungsaufwand aller an der Transplantationsmedizin beteiligten, experimentellen und klinischen Disziplinen wurde eine fortwährende Weiterentwicklung der Transplantationsmedizin erreicht. Die Verbesserung des intra- und perioperativen Managements, insbesondere die Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie und verbesserte Möglichkeiten der Organkonservierung konnten die Mortalität und Morbidität nach Lebertransplantation senken.

Die Überlebensraten und die Transplantatfunktionsraten nach Lebertransplantation konnten ebenfalls kontinuierlich verbessert werden. Insgesamt verbesserte sich im Bereich von Eurotransplant (ET) die Ein- und Fünf-Jahres-Überlebensrate.

Die Ein-Jahres-Überlebensrate stieg von 34% in den Jahren vor 1985 auf 84% im Jahr 1999, während die Fünf-Jahres-Überlebensrate von 21% ebenfalls in den Jahren vor 1985 auf 71% im Jahr 1999 stieg (Frühauf et al., 2002).

In einer vom Europäischen Lebertransplantationsregister (European Liver Transplant Registry, ELTR) veröffentlichten Statistik ist die Verbesserung der Ein-, Fünf- und der Zehn-Jahres-Überlebensrate lebertransplanterter Patienten im Zeitraum von 1985 bis 2004 dargestellt (Abb. 2).

Das „ELTR“ ist ein Register, welches 1985 durch die führenden Lebertransplantationszentren in Europa gegründet worden ist. Es werden alle in Europa durchgeführten Lebertransplantationen zentral registriert, es schafft eine Verbindung aller Europäischen Lebertransplantationszentren und verfügt ausserdem über eine Datenbank für den wissenschaftlichen Gebrauch sowie für Veröffentlichungen.

Standort ist das Paul Brousse Hospital in Villejuif, Frankreich. Zur Zeit sind fast alle Europäischen Lebertransplantationszentren (133 Zentren aus 23 Ländern) im ELTR vertreten.

Zwischen 1968 und 2003 hat das ELTR die Daten von 57665 in Europa durchgeführten Lebertransplantationen gesammelt, die Informationen über die Indikation zur OLTx, Blutgruppenkompatibilität von Spendern und Empfängern, technische Aspekte zur OLTx, Todesursache oder Organversagen und Informationen über die initiale und dauerhafte immunsuppressive Therapie einschließen (www.eltr.org).

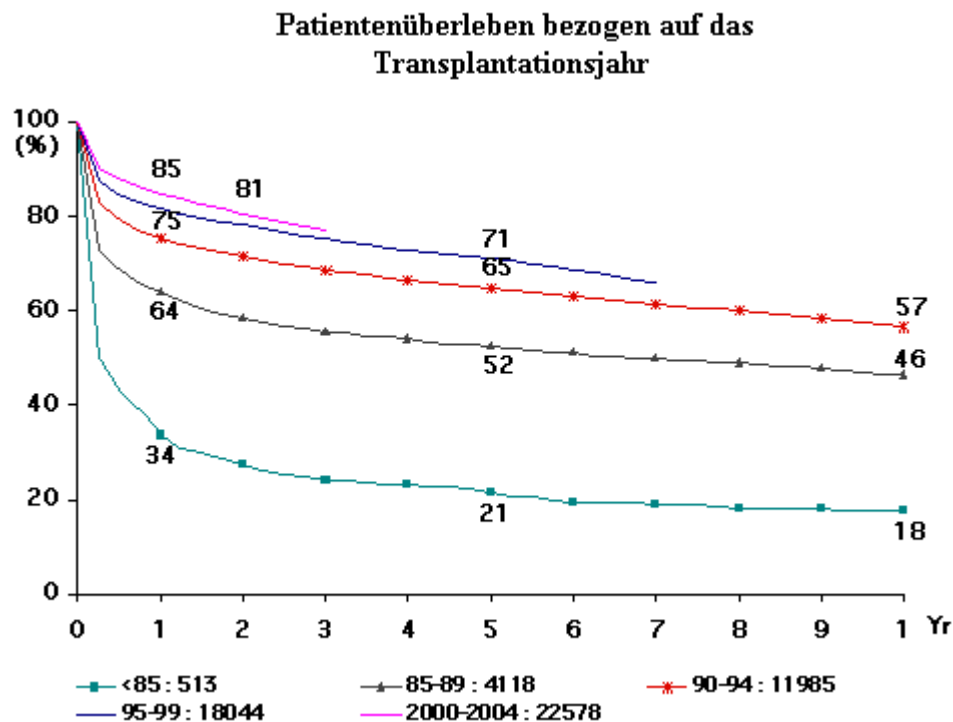


Abbildung 2: Langzeitüberleben der Patienten nach Lebertransplantation

(modifiziert nach: www.eltr.org)

Im Jahr 2005 wurden bereits Ein-Jahres-Überlebensraten von über 90% und Fünf-Jahres-Überlebensraten von über 80% erreicht (Neuhaus und Pfitzmann, 2005).

Die Ein-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Lebertransplantation lag in Deutschland im Zeitraum von 1996 bis 2005 (n=4707) bei 69%, die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsrate bei 60% (www.dso.de).

Die immunsuppressive Therapie nach der Transplantation wird, um Abstoßungsepisoden wirksam zu unterdrücken, wahrscheinlich nie zu vermeiden sein. Die neuentwickelten Therapieregimes haben dazu geführt, das Überleben der Patienten zu verbessern. Folglich muss versucht werden, im Langzeitverlauf die Spätfolgen der immunsuppressiven Therapie zu mindern.

Besonders die stark erhöhte Inzidenz von Hypertonie, Diabetes mellitus und Einschränkungen der Nierenfunktion der mit FK 506 bzw. Cyclosporin A (CyA) behandelten Patienten sind

Während im weit fortgeschrittenen Stadium der Lebererkrankung und in der Notfallsituation des akuten Leberversagens die Erfolgsaussichten aufgrund der vorbestehenden Komplikationen durch den Leberausfall (hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom (HRS)) unmittelbar postoperativ reduziert sind (ca. 60%), ergibt sich jedoch nach postoperativ reduzierten Erfolgsaussichten ein stabiler Verlauf mit einer normalen Fünf-Jahres-Patientenüberlebensrate (Oberholzer et al., 1999; European Liver Transplant Registry (ELTR), www.eltr.org).

1.1 Ziel und Umfang der Studie

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, das Auftreten von Nebenwirkungen durch die Langzeitimmunsuppression nach orthotoper Lebertransplantation zu analysieren.

Es wurde analysiert, welchen Einfluss die Grunderkrankungen sowie Faktoren, die durch Patienten, das Spenderorgan, die Operation und die Immunsuppression eingebracht wurden, auf das Langzeitüberleben hatten sowie die Todesursachen nach OLTx.

Schwerpunkt sollte aber die Darstellung der immunsuppressiven Therapie sein, die Therapieregimes in Bezug auf die Nebenwirkungen und die Komplikationen aufzuschlüsseln, um gegebenenfalls zur Therapieoptimierung beizutragen

1.2 Indikation zur Lebertransplantation

Die Indikation zur Lebertransplantation besteht generell bei Patienten mit einem fulminantem, akutem sowie bei Patienten mit einem chronischen Leberversagen, ganz unabhängig von der Grunderkrankung, durch die das Leberversagen hervorgerufen wird.

Im Endstadium des chronischen Leberversagens zeigt sich das typische Bild einer Leberzirrhose. Sie ist definiert als eine irreversible Destruktion des Leberparenchyms, die eine weitreichende Fibrose und eine knotige Leberstruktur zur Folge hat (Schweizer et al., 1993).

26% der im Jahr 2006 in Deutschland durchgeführten Lebertransplantationen beruhten auf einer Leberzirrhose (vgl. Tab. 1) (Kirste, 2007).

Neoplastische Erkrankungen der Leber in Abhängigkeit von der jeweiligen Neoplasie stellen eine weitere Indikation dar.

Per Definitionem bezeichnet das akute Leberversagen den Ausfall der Leberfunktion ohne eine vorbestehende (chronische) Lebererkrankung. Es stellt präoperativ eine lebensgefährliche Situation für den Patienten dar, da es durch den Ausfall aller Leberfunktionen zu einer Anreicherung von Stoffwechselmetaboliten im Körper und somit zu einer Schädigung auch anderer Organsysteme kommt. Klinisch stehen ein Ikterus, die hepatische Enzephalopathie (sie ist definiert als metabolische, prinzipiell reversible Funktionsstörung des Gehirns als Folge einer Lebererkrankung bzw. eines akuten Leberversagens (Häussinger, 2004)) und die Gerinnungsstörung als Ausdruck der synthetischen und exkretorischen Leberinsuffizienz im Vordergrund.

Die Einteilung eines akuten Leberversagens erfolgt anhand des zeitlichen Abstandes zwischen dem Ausfall der Leberfunktion und dem Auftreten der hepatischen Enzephalopathie. Beträgt dieser Zeitraum weniger als sieben Tage, liegt ein hyperakutes oder fulminantes Leberversagen vor, bei acht bis 28 Tagen ein akutes Leberversagen und bei mehr als 28 Tagen ein subakutes Leberversagen (O'Grady et al., 1993).

Auf das akute Leberversagen muss notfallmäßig innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen eine orthotope Lebertransplantation folgen. Das akute Leberversagen findet keine Einteilung im Child Pugh- sowie im MELD-Score. Patienten im akuten Leberversagen sind der Kategorie High-Urgency (HU) zugeordnet und gelistet.

Wird innerhalb eines Zeitraumes von bis zu 24 Stunden einem HU-Patienten eine neue Leber transplantiert, so ist die Fünf-Jahres-Überlebensrate des Patienten wesentlich besser, als wenn es erst nach Ablauf dieser initialen 24 Stunden zu einer Transplantation kommt. Ziel bei High-Urgency Fällen sollte somit sein, so schnell wie möglich zu transplantieren (Lee, 2003).

Nach Ablauf der initialen 24 Stunden ist die Überlebensrate nach Lebertransplantation enttäuschend (Bismuth et al., 1996; McCashland et al., 1996). Dies wird teilweise verursacht durch ein schnelles Fortschreiten der hepatischen Enzephalopathie sowie durch ein Multiorganversagen, welches Tage bis Wochen nach der klinischen Aufnahme entstehen kann (Ellis und Wendon, 1996; Hoofnagle et al., 1995).

Die Inzidenz eines akuten Leberversagens als Indikation für eine Lebertransplantation lag in Deutschland im Jahr 2006 bei 4,2% (vgl. Tab. 1) (Kirste, 2007)

Ursächlich handelt es sich hauptsächlich um akute Hepatitiden, wie z. B. Hepatitis B oder C, bzw. nicht klassifizierbare Hepatitiden, gefolgt von Intoxikationen (z. B. durch Paracetamol/Knollenblätterpilze).

Bei chronischem Leberversagen handelt es sich meist um Leberzirrhosen, überwiegend hervorgerufen durch eine chronische Hepatitis B oder C, eine alkoholtoxische Leberzirrhose oder durch cholestatische Erkrankungen (entsprechend einem Anteil in der Summe von 69,4%; vgl. auch Tab. 1).

Die Lebertransplantation als Folge eines chronischen Leberversagens wird bei dem weitaus größeren Teil der Patienten vorgenommen.

Erkrankungen wie autoimmune Zirrhosen, Stoffwechselerkrankungen und das Budd-Chiari-Syndrom treten wesentlich seltener auf (vgl. Tab. 1) (Müller et al., 2001; Schweizer et al., 1993).

Die unterschiedlichen Indikationen für eine Lebertransplantation mit ihren Inzidenzen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Indikationen zur Lebertransplantation in Deutschland im Jahr 2006

(modifiziert nach: Kirste, 2007)

Indikationen für eine Lebertransplantation	Inzidenz in %
Akute oder subakute Hepatitis	4,2
Akutes Leberversagen	4,5
Autoimmunzirrhose	2,5
Posthepatische Zirrhose	16,6
Zirrhose	25,9
Zirrhose, unbekannte Ursache	20,2
Stoffwechselerkrankungen	2,9
Budd-Chiari-Syndrom	1,0
Hepatozelluläres Karzinom	9,7
Cholangiozelluläres Karzinom	0,4

Die Indikation zur Lebertransplantation bei neoplastischen Erkrankungen ist abhängig von der jeweiligen Neoplasie. Ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) ist bei geringer Tumorausbreitung eine Indikation zur Transplantation. Mit einer Inzidenz von 9,7% war im Jahr 2006 in Deutschland ein HCC der Grund für eine Lebertransplantation (www.dso.de). Als Transplantationskriterien gelten ein einzelner Tumor mit einem Maximaldurchmesser von fünf Zentimetern und bei multiokulärem Wachstum nicht mehr als drei Tumoren, jeweils mit einer Größe von nicht mehr als drei Zentimetern und keine Makroinvasion. Bei Transplantation unter eben diesen Bedingungen konnte das Fünf-Jahres-Überleben der HCC-Patienten auf über 70% gesteigert und die Tumorrezidivrate auf unter 15% reduziert werden (Llovet et al., 2003; Neuhaus et al., 1999).

Jonas et al. (2001) beschreiben eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 90%, eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 71% und eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 60%.

Bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom (CCC) sollte aufgrund der schlechten Prognose eine Lebertransplantation nur mit größter Zurückhaltung und allenfalls in Einzelindikation getroffen werden (eine Indikation zur Lebertransplantation nach CCC lag im Jahr 2006 bei 0,4% (www.dso.de)). Grund für die Zurückhaltung zur Transplantation sind die schlechten Ergebnisse nach OLTx mit Ein-Jahres-Überlebensraten von nur 58%, Fünf-Jahres-Überlebensraten von nur 29% und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 21% sowie hohe Tumorrezidivraten nach Lebertransplantation (Meyer et al., 2000; Pascher et al., 2003).

Lebermetastasen drücken ein generalisiertes Tumorleiden aus und stellen somit keine Indikation für eine Lebertransplantation dar (Strassburg und Manns, 2002). Eine Ausnahme können Lebermetastasen neuroendokriner gastrointestinaler Tumoren darstellen, falls der Primärtumor kurativ reseziert werden konnte und sich keine extrahepatischen Manifestationen mehr finden. Ebenfalls bedacht werden muss, dass lebertransplantierte (immunsupprimierte) Patienten ein erhöhtes Tumorrisiko aufweisen (Cathomas et al., 2000), da die immunsuppressive Therapie nach OLTx die restliche gegen den Krebs gerichtete Aktivität des Körpers zerstört und damit ein Wiederauftreten des Krebses fördert (Schlag und Hünnerbein, 2004).

Modifiziert nach einer Graphik des „European Liver Transplant Registry“ (ELTR) wird in Abb. 3 dargestellt, inwieweit unterschiedliche maligne Tumorerkrankungen Primärindikation einer Lebertransplantation in den Jahren 1980, 1992 sowie 2004 waren. Der Bereich der nicht näher spezifizierten Tumorerkrankungen umfasst Epitheloid-Hämangioendotheliom, Angiosarkom, Hepatoblastom und unbekannte tumoröse Erkrankungen.

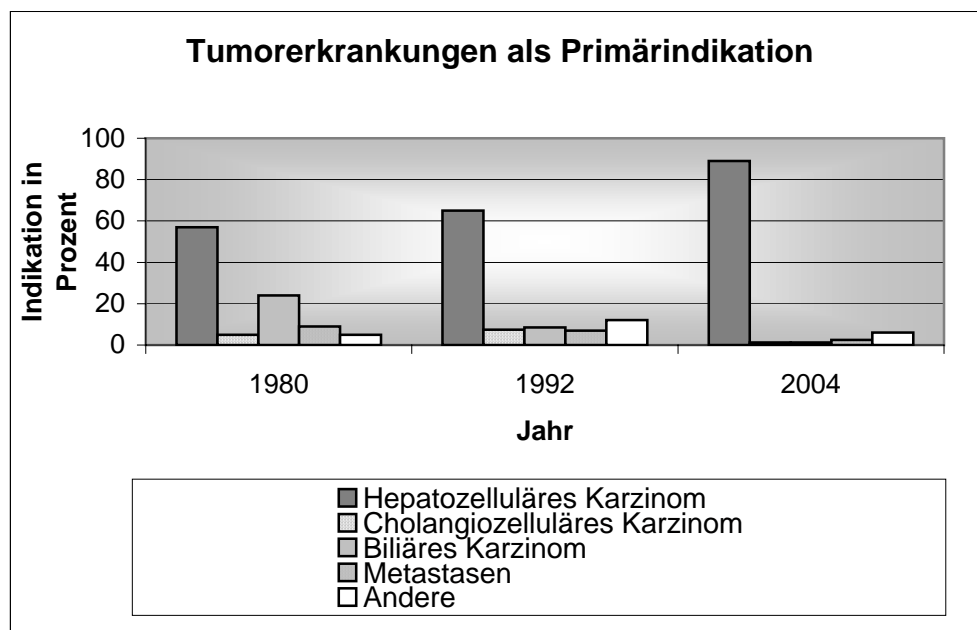


Abbildung 3: Vergleich von Tumorerkrankungen als Primärindikation einer Lebertransplantation 1980, 1992 und 2004

(modifiziert nach: European Liver Transplant Registry, www.eltr.org)

1.2.1 Retransplantation

Eine Re- bzw. Re-Retransplantation wird notwendig, wenn es zu einem akuten oder chronischen Transplantatversagen kommt. Am häufigsten tritt dieser Fall bei initialer Nichtfunktion, schwerer Dysfunktion, Leberarterienthrombose, Pfortaderthrombose, chronischer Abstoßung oder in zunehmendem Maße auch bei Rezidiv-Zirrhose bei Hepatitis C auf.

Der wichtigste Grund für eine Retransplantation ist aber die primäre Nicht-Funktion (primary non-function, PNF) des transplantierten Organs. Bis zu 36% des postoperativen Transplantatversagens gehen auf eine primäre Nicht-Funktion des Transplantats zurück (D'Alessandro et al., 1993; Quiroga et al., 1991). Hierbei handelt es sich um ein Organversagen nach Revaskularisierung. Dies hat entweder eine erneute, sofortige Retransplantation (Shaw und Wood, 1989) oder den Tod des Patienten zur Folge (Oh et al., 2004).

Gründe für eine PNF sind eine zu lange kalte Ischämiezeit (>12 Std.), marginale Spenderorgane, z. B. vorbestehende Steatose des Transplantats, ein Organspenderalter von über 65 Jahren sowie eine Ischämievorschädigung des Transplantats z. B. durch einen A. hepatica-Verschluss (Schemmer et al., 2005).

Eine initial schlechte Leberfunktion (Greig et al., 1989), stark erhöhte Leberenzyme, kein oder ein geringer Gallefluss, eine Enzephalopathie und/oder eine Koagulopathie (D'Alessandro et al., 1993) sind erste klinische Anzeichen einer PNF.

Es gibt jedoch auch Faktoren, die das Risiko, eine PNF zu entwickeln, stetig erhöhen. Hierzu gehören unter anderem das weibliche Geschlecht (6,4%) im Vergleich zum männlichen Geschlecht (2,6%), afroamerikanische Organspender (9,5%) im Vergleich zu nicht-afroamerikanischen Organspendern (3,2%), eine schwere Enzephalopathie des Empfängers vor der Transplantation (11,3%) zu Organempfängern, die keine Enzephalopathie aufwiesen (3,1%), eine Prothrombin-Zeit (PTT) des Empfängers von >50 sek. vor der Transplantation (10,9%) zu Empfängern mit einer PTT <50 sek. (2,8%), ein Größenunterschied der Spender- und Empfängerleber (22,9%) im Vergleich zu Spender- und Empfängerlebern, die keinen Größenunterschied zeigten (3,8%) (Oh et al., 2004).

Die chronische Transplantatdysfunktion ist ein dynamisch-progredient verlaufender Prozess der letztendlich auch zur Retransplantation führen kann. In besonderem Maße wird er durch akut schädigende Ereignisse in den ersten drei Monaten nach Transplantation beeinflusst.

Abhängig von der Frequenz und der Art der das Transplantat schädigenden Einflüsse kann dieser Prozess sehr schnell fortschreiten. Das chronische Transplantatversagen ist Ausdruck eines multifaktoriellen Geschehens, das eher von nicht-immunologischen als von spezifisch immunologischen Faktoren verursacht wird (Land, 1995).

Zu den Risikofaktoren, welche die Transplantatfunktion für den Zeitraum der ersten drei Monate beeinflussen, gehören:

- ein hohes Spenderalter
- der postischämische Reperfusionsschaden
- eine CMV-Infektion, sowie
- immunologisch bedingte akute Abstoßungskrisen.

Nach den ersten drei Monaten beeinflussen chronisch-kontinuierlich ablaufende Vorgänge das Langzeitüberleben.

Als chronisch-kontinuierlich ablaufende Vorgänge sind eine Unterimmunsuppression, HLA-Mismatche, akute und chronische, subklinisch ablaufende zelluläre und/oder humorale Immunreaktionen, immunsuppressive Medikamente sowie deren Nebenwirkungen zu nennen. Hierzu zählen die Hypertonie, die Hyperlipidämie, die Hyperglykämie und die Non-Compliance des Patienten (Land, 1996; Land, 1995; Land et al., 1991; Müller-Eberhard, 1984).

1.2.2 Abstoßungsreaktionen

Bei der hyperakuten Abstoßung handelt es sich um ein Ereignis, das unmittelbar, d.h. innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Reperfusion einsetzt. Bereits existierende Antikörper bewirken eine gerichtete Reaktion gegen das Gefäßsystem des Transplantates. Nach Bindung an die Endothelzellen wird über die Aktivierung der Komplementkaskade ein initialer Gefäßschaden hervorgerufen. Über die Freisetzung multipler Mediatoren und die Freilegung subendothelialer Strukturen wird die intravasale Koagulation gefördert, die schließlich in einer Thrombosierung und ischämischen Schädigung (Nekrose) des Transplantates endet (Forbes und Guttman, 1984; Platt und Bach, 1991; Platt et al., 1991)

Die akute Abstoßung ist die häufigste Ursache für den Transplantatverlust im Zeitraum zwischen dem fünften und 15. postoperativen Tag (Portmann et al., 1995).

Einer Transplantation folgt innerhalb weniger Tage eine komplexe Immunantwort, welche in erster Linie T-Zell vermittelt ist. Die initiale Aktivierung von Adhäsionsmolekülen, die Aktivierung verschiedener Zellpopulationen sowie von diesen Zellen exprimierte Zytokine und Wachstumsfaktoren (eine Expression von Interleukin-2, TNF und Interferon (Dallman, 1993)) und der Einfluss einer Antikörperreaktion sind mit einer akuten Abstoßung assoziiert (Hayry et al., 1984; Mason und Morris, 1986; Tilney et al., 1984).

Dieser Zunahme folgen eine Aktivierung von Effektorzellen und die Destruktion des Transplantats (Hayry et al., 1984; Hutchinson, 1986; Tilney und Kupiec-Weglinski, 1991).

Morphologisch treten ausgeprägte zelluläre Infiltrate, primär durch T-Zell- und Makrophagen-Anreicherung bedingt, und ödematöse und nekrotisierende Veränderungen auf. In der Leber zeigen sich unterschiedlich ausgeprägte Kombinationen von Entzündung im Portalfeld, Zerstörung von Gallengängen und venöser Endothelialitis (Snover et al., 1984).

Weiterhin beeinflussen der Grad der genetischen Übereinstimmung, die initiale Transplantatfunktion, die Organspezifität und die Sensibilisierung des Empfängers die Prognose eines Patienten (Tilney und Kupiec-Weglinski, 1996).

Als chronische Transplantatabstoßung bzw. chronische Transplantatdysfunktion wird eine allmähliche, langsam fortschreitende Degeneration und somit eine Einschränkung der Transplantatfunktion beschrieben.

Die Diagnose „chronische Abstoßung“ basiert auf histomorphologischen Charakteristika der Biopsien und den klinischen Beobachtungen einer allmählich abnehmenden Transplantatfunktion.

Charakteristische Zeichen einer chronischen Abstoßung sind ein progredienter Anstieg der Cholestaseparameter sowie der Transaminasen. Morphologisch wird zwischen arteriosklerotischen Veränderungen und dem sogenannten „vanishing bile duct syndrome“ (duktopenische Form der Abstoßung) mit bevorzugter Lokalisation im Bereich der kleineren interlobulären Gallengänge unterschieden (Wiesner et al., 1991).

Die Diagnose einer chronischen Abstoßung kann letztendlich jedoch nur durch eine Transplantatbiopsie mit einer anschließenden histologischen Untersuchung gesichert werden.

Die Häufigkeit chronischer Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation wird mit Inzidenzen zwischen 1,8 und 16,8% beschrieben (Wiesner et al., 1991).

Diese Abweichung der Inzidenzen kann auf der einen Seite auf unterschiedlichen Verläufen und auf der anderen Seite auf einer nicht ganz eindeutigen Definition der chronischen

Abstoßung beruhen. Neben einem ausgeprägten Regenerationsvermögen kann in diesem Zusammenhang auch die geringere Immunogenität des Lebertransplantats eine Rolle spielen. Eine Organabstoßung wird nach histologischer Diagnose unter Berücksichtigung der BANFF-Kriterien definiert.

Die „BANFF-Classification“ dient der Beurteilung von akuten und chronischen Abstoßungsprozessen nach Organtransplantationen. Für jedes Organ gibt es Klassifizierungen typischer histologischer Abstoßungszeichen (Demetris et al., 1997; Ormonde et al., 1999).

Histologische Einteilung akuter Rejektionen nach Lebertransplantation

Schweregrad der Rejektion/Histologische Merkmale

Grad I: mäßiges periportales Infiltrat, keine oder minimale Endothelitis und

Gallengangsschädigung, keine Hepatozytennekrosen

Grad II: deutliches periportales mononukleäres Infiltrat, ausgeprägte Endothelitis und

Gallengangsschädigung, Einzelzellnekrosen der Hepatozyten

Grad III: wie Grad II, zusätzlich schwere Schädigung und massive konfluierende

Nekrosen der Hepatozyten

1.3 Klassifikation und Einteilung der Lebererkrankung

Der Zeitpunkt der Transplantation hat großen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität eines Patienten nach der Lebertransplantation. Erhalten Patienten ein Spenderorgan, ehe sie eine multisystemische Komplikation als Folge der Lebererkrankung entwickeln, so ist ihre Überlebensrate ausgezeichnet (Iwatsuki et al., 1988; Marino et al., 1997). Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einem Multiorganversagen vor der Transplantation nur eine Überlebenschance von 20 bis 30% und müssen meist Wochen bis Monate im Krankenhaus postoperativ versorgt werden (Marino et al., 1997).

Dieses Dilemma bildet die Grundlage für eine andauernde Diskussion über eine Optimierung der Allokation der Spenderorgane.

Es existieren unterschiedliche Modelle, den Schweregrad einer Lebererkrankung einzuordnen. Im Folgenden werden zwei unterschiedliche Modelle vorgestellt:

1.3.1 Child Pugh-Klassifikation

Die Child Pugh-Klassifikation ist ein Bewertungssystem zur Beurteilung der Leberfunktion bei Leberzirrhose und portaler Hypertension. Sie dient der präoperativen Risikoabschätzung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Prognostische Kriterien der Child Pugh-Klassifikation sind das Serumbilirubin, das Serumalbumin, der Aszites, neurologische Symptome wie die hepatische Enzephalopathie und der Quick-Wert (%). Entsprechend der Höhe der Laborparameter, dem Grad des Aszites und der neurologischen Symptome erfolgt die Einteilung in die Stadien A bis C nach einem Punktesystem. Die Indikation zur Lebertransplantation sollte ab einem Child Pugh-Stadium B gestellt werden. Fortgeschrittene zirrrose-spezifische Begleiterkrankungen (Child-C-Stadium) erhöhen die Komplikationsrate nach Lebertransplantation deutlich und mindern somit den Erfolg der Transplantation (Pfitzmann et al., 2001; United Network for Organ Sharing, 1999; www.unos.org).

Tabelle 2: Child Pugh-Score für Lebererkrankungen

(modifiziert nach: Strassburg et al., 2004)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	Keine	I - II	III – IV
Aszites	Kein	Leichtgradig	Mittelgradig
Serumbilirubin [$\mu\text{M/l}$]	<35	35 – 50	>50
Primär sklerosierende Cholangitis Und primär biliäre Zirrhose	<70	70 – 170	>170
Serumalbumin [g/l]	>35	35 – 28	<28
Quick-Wert [%]	>70	40 – 70	<40

Nach der Addition der Punkte ergibt sich folgende Gruppeneinteilung:

Child A = 5 – 6 Punkte

Child B = 7 – 9 Punkte

Child C = 10 – 15 Punkte

1.3.2 MELD-Score

Der Child Pugh-Klassifikation steht das sogenannte „Model for End-Stage Liver Disease“ - Score (MELD-Score) gegenüber. Dieses Modell gibt zuverlässiger das Mortalitätsrisiko von Patienten mit einer Lebererkrankung im Endstadium wieder (Kamath et al., 2001) und wird gegenüber der Child Pugh-Klassifikation im Bezug auf die Überlebensvorhersage bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose bevorzugt (Papatheodoridis et al., 2005).

Diese Umstellung dient der Verbesserung der Organallokation vor Lebertransplantation. Die Organverteilung erfolgt in Abhängigkeit der Schwere der Lebererkrankung und nicht in Abhängigkeit der Zeit, die ein Patient auf der Warteliste steht (Kamath et al., 2001; Wiesner et al., 2001; Yu et al., 2001).

Der MELD-Score ist eine numerische Skala, die von sechs Punkten (weniger krank) bis 40 Punkten (schwer krank) reicht. Je nach Schweregrad (Punktzahl) der Lebererkrankung, werden die Notwendigkeit und der Zeitpunkt der Lebertransplantation vorgegeben. Die Punktzahl ergibt sich aus drei Routinelaborparametern.

1. Bilirubin. Es gibt Auskunft über die exkretorische Funktion der Galleausscheidung durch die Leber.
2. Der INR (International Normalized Ratio)-Wert (Prothrombin-Zeit, PTT). Er macht deutlich, in welchem Maße die Leber zur Syntheseleistung fähig ist.
3. Kreatinin. Es gibt Auskunft über die Nierenfunktion eines Patienten.

Abhängig vom Schweregrad und der Entwicklung der Lebererkrankung kann die Punktzahl eines Patienten mit der Zeit ansteigen oder abfallen. Die Punktzahl wird ständig aktualisiert und erfasst schnellstmöglich die Patienten, die dringend ein Spenderorgan benötigen

(United Network for Organ Sharing, 1999; www.unos.org).

Der MELD-Score wird mit einer relativ einfachen Formel, die auf den bereits genannten Variablen Serum Kreatinin (SKr; mg/dl), totales Bilirubin (Tbil; mg/dl) und dem INR beruht, berechnet.

MELD-Score =

$3,8 \times \ln (\text{Bilirubin in mg/dl}) +$

$11,2 \times \ln (\text{INR}) +$

$9,6 \times \ln (\text{Kreatinin in mg/dl}) +$

$6,4 \times \text{Ätiologie (cholestatisch oder alkoholisch} = 0, \text{ andere Ätiologien} = 1)$

Zu beachten ist, dass der höchste akzeptierbare Wert für Serum-Kreatinin vier beträgt und der höchste erreichbare Wert (das Maximum) des MELD-Scores bei 40 liegt.

Tabelle 3: Der MELD-Score

(modifiziert nach: Kamath et al., 2001; Wiesner et al., 2001; Yu et al., 2001)

MELD-Score	Anmerkungen
<24	Child Pugh Score = 7 bis 9; zu früh für eine Transplantation
24-29	Child Pugh Score ≥ 10 ; Endstadium einer chronischen Lebererkrankung; schwer kranker Patient, kein Krankenhausaufenthalt bzw. keine Krankenhauseinweisung erforderlich
≥ 30	Child Pugh Score ≥ 10 ; Endstadium einer chronischen Lebererkrankung; schwer kranker Patient, Hospitalisierung, d. h. Einweisung auf eine Intensiv-Station

Nach Wiesner et al. (2003) weisen Patienten mit einem MELD-Score <9 eine Mortalitätsrate von 1,9% und Patienten mit einem MELD-Score ≥ 40 eine Mortalitätsrate von 71,3% auf.

Die nachfolgende Tabelle zeigt, in welchen Abständen eine erneute Evaluierung erfolgt.

Je höher der Score, desto kurzfristiger werden Kontrollen angesetzt, um die Dringlichkeit der Transplantation neu festzulegen.

Tabelle 4: Wiederholung der Patientenevaluierung nach bestimmten Zeitabständen

(modifiziert nach: Kamath et al., 2001; Wiesner et al., 2001; Yu et al., 2001)

Wert	Wiederholung nach
≥ 25	7 Tagen
24 – 19	30 Tagen
18 – 11	90 Tagen
≤ 10	einem Jahr

1.4 Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) und Eurotransplant

Die DSO ist die bundesweite Koordinierungsstelle für Organspende. Ihre Aufgabe ist die Förderung der Organspende und der Organtransplantation in Deutschland. Das Ziel der DSO ist es, allen Patientinnen und Patienten so schnell wie möglich die notwendige Transplantation zu ermöglichen.

Die DSO ist ausschließlich für die Koordinierung der postmortalen Organspende verantwortlich. Zurzeit können Niere, Herz, Leber, Lunge, Bauchspeicheldrüse und Dünndarm nach dem Tod gespendet werden. Diese Organe gehören zu den vermittlungspflichtigen Organen.

Ihre Spende, Entnahme, Vermittlung und Übertragung erfolgt nach den Regelungen des deutschen Transplantationsgesetzes (www.dso.de).

Die Stiftung Eurotransplant (ET) mit Sitz in Leiden/Niederlande ist die zentrale Organisation der Organvermittlung in den ET-Mitgliedsländern Niederlande, Belgien, Luxemburg, Slowenien, Österreich und Deutschland. Wichtigstes Ziel ist die Förderung der Organtransplantation. Eurotransplant organisiert die Aufnahme und Registrierung der Patienten, die auf eine Transplantation warten oder sich für eine Transplantation eignen.

Die Organisation vermittelt und koordiniert den internationalen Austausch von Spenderorganen in einem Einzugsgebiet, in dem 118 Millionen Menschen leben. Aus den ET-Mitgliedsländern nehmen Transplantationszentren und Gewebetypisierungslabors, sowie Krankenhäuser, in denen Organspenden stattfinden, an dieser internationalen Zusammenarbeit teil (www.eurotransplant.nl).

Als Vermittler zwischen Spender und Empfänger spielt Eurotransplant eine zentrale Rolle in der Annahme und Verteilung von Spenderorganen für Transplantationen.

Eurotransplant ist eine private Stiftung nach niederländischem Recht. Grundlage der Organzuteilung ist ein privater Vertrag, den die DSO mit Eurotransplant geschlossen hat. Aufgrund dieses Vertrages teilt Eurotransplant die Organe den einzelnen Patienten oder Zentren zu.

Eurotransplant ist die einzige ausländische Organisation, die die Organvermittlung für Deutschland nach den deutschen Rechtsregeln vorzunehmen hat (www.dso.de; www.eurotransplant.nl).

1.5 Immunsuppression

Seit Beginn der Transplantationen ist der Organerhalt hauptsächlich von der Beherrschung der Abstoßungsreaktionen durch die immunsuppressive Therapie abhängig. Die Entwicklung und Verbesserung der immunsuppressiven Therapie hat letztendlich dazu geführt, dass die Anzahl der durchgeführten Transplantationen ansteigen.

Die primäre Immunsuppression wurde bis 1995 als Dreifachtherapie mit Cyclosporin A (Sandimmun Optoral[®]), Azathiopren (Imurek[®]) und Steroiden durchgeführt. Ab 1996 wurden dann auch Zweifachkombinationstherapien mit FK 506 (Tacrolimus[®]) und Steroiden oder Cyclosporin A (Sandimmun Optoral[®]) und Steroiden durchgeführt.

1.5.1 Calzineurininhibitoren

Trotz der Einführung neuer immunsuppressiver Medikamente bleiben die Calzineurininhibitoren das Maß der immunsuppressiven Therapie.

Beide, Cyclosporin A und FK 506, binden an zytoplasmatische Rezeptoren (Cyclophylin und FK-bindendes Protein 12). Durch eine Interaktion mit diesen Rezeptoren wird Calzineurin, ein zentrales Enzym der T-Zell-Rezeptor-Vermittlung und -Aktivierung, inaktiviert. Beide Substanzen hemmen den Calzineurin-Calmodulin-Komplex und somit die Interleukin-2 (IL-2)-Produktion (Encke et al., 2004; Kahan, 1989).

Cyclosporin A ist das am häufigsten eingesetzte Medikament in der Transplantationsmedizin. Es verhindert, dass das transplantierte Organ durch das körpereigene Immunsystem abgestoßen wird.

Es handelt es sich hierbei um ein cyclisches Polypeptid, welches von dem Pilz „*Tolytlocadium inflatum* gams“ gebildet wird und nimmt insofern unter den Immunsuppressiva eine Sonderstellung ein, als es selektiv Abwehrvorgänge hemmt, die mit der Transplantatabstoßung in Zusammenhang stehen. Cyclosporin hemmt die Freisetzung von T-Zell-Wachstumsfaktoren (insbesondere von IL-2 und Interferon- γ) aus aktivierten T-Helferzellen (CD4-positive T-Zellen) und verringert so die Signalstärke für die T-Zellaktivierung und die klonale Vermehrung von T-Helfer-, T-Induktorzellen und zytotoxischen T-Lymphozyten (Kahan, 1989).

Cyclosporin scheint keine supprimierende Wirkung auf Suppressor-T-Zellen (CD8-positive T-Zellen) und die antikörpervermittelte B-Zell-Immunität zu haben. Einer der großen Vorteile

der Immunsuppression durch Cyclosporin A ist das weitgehende Ausbleiben einer Knochenmarksdepression. Die Granulozytenfunktion bleibt so unbeeinträchtigt (Tolkoff-Rubin, 1997).

FK 506 ist ein Makrolidlaktone, isoliert aus dem Pilz „*Streptomyces tsukubaensis*“, das trotz struktureller Unterschiede einen ähnlichen biologischen Wirkungsmechanismus wie Cyclosporin A hat und damit potente immunsuppressive Eigenschaften besitzt (Bierer, 1995).

Ähnlich dem Cyclosporin A greift es in den Vorgang der T-Zell-Aktivierung ein, indem es die Produktion der Zytokine, einschließlich des IL-2, hemmt.

FK 506 hemmt das Calcineurin und blockiert so über die calciumabhängige Signaltransduktion die Transkription der messenger-RNS, die für die Freisetzung von Zytokinen erforderlich ist (Bierer, 1995; Halloran, 1995).

Es besitzt in vitro eine 100-fach größere und in vivo eine 10-fach größere Wirksamkeit in der T-Zell-Hemmung als Cyclosporin A.

Amerikanische und europäische Untersuchungen zeigen zum einen eine geringere Inzidenz und zum anderen eine geringere Schwere einer Abstoßungsreaktion während der erhaltenden Therapie mit FK 506 bei oder nach Lebertransplantation auf (European FK 506 Multicentre Liver Study Group, 1994a, 1994b; Pirsch et al., 1997).

1.5.2 Steroide (Prednison®)

Das Glukokortikoid Prednison® war über einen langen Zeitraum der Stützpfeiler der Immunsuppression nach Transplantationen und gehört bis heute zur immunsuppressiven Standardtherapie.

Das Wirkspektrum der Glukokortikoide ist breit gefächert. Unspezifische immunsuppressive und antiinflammatorische Effekte seien zuerst genannt. Der Effekt der Glukokortikoide wird auf eine Blockierung der Transkription von Interleukin-1 und die daraus resultierende Blockierung der T-Zell-Aktivierung zurückgeführt. Weiterhin hemmen sie die Migration von Monozyten und Makrophagen zum Entzündungsort (Helderman, 1995; Suthanthiran und Strom, 1994; Tolkoff-Rubin, 1997).

Die Langzeitbehandlung mit Prednison® hat viele Nebenwirkungen. Insbesondere ist hier der Einfluß und Anstieg des Blutdrucks und der Glukosekonzentration im Blut (Steroiddiabetes) zu nennen.

1.5.3 Azathioprin (Imurek®)

Azathioprin wird zur Immunsuppression seit ca. 1960 eingesetzt. Es handelt sich um ein Derivat des Antimetaboliten 6-Mercaptopurin. Azathioprin hemmt sowohl die DNS- als auch die RNS-Synthese und verhindert über die Mitosehemmung lymphoider Zellen die Teilung aktivierter T- und B-Lymphozyten und blockiert somit deren zelluläre Proliferation. Diese zellteilungsinhibierende Wirkung beschränkt sich nicht nur auf die T- und B-Zellproliferation, sondern auch auf eine Blockade der Produktion des Wachstumshormons Interleukin-2 (Mussche et al., 1976).

Häufigste Komplikation der Azathioprin-Therapie ist eine dosisabhängige, reversible Knochenmarksuppression, die mit einer signifikanten Leukopenie einhergeht. Entsprechend wird die Dosis dem weißen Blutbild angepasst und seine Gabe bei ≤ 3000 Leukozyten/mm³ angesetzt.

Eine Thrombopenie, eine Anämie, Leberfunktionsstörungen und eine erhöhte Inzidenz von Schwammzellkarzinomen und Lymphomen werden als andere toxische Nebeneffekte genannt (Tolkoff-Rubin, 1997).

1.5.4 Mycophenolat-Mofetil (CellCept®)

Mycophenolat-Mofetil (MMF) hemmt die Purinsynthese, die für die Lymphozytenaktivierung nötig ist.

MMF, eingesetzt als primäres Therapeutikum in der Kombination mit FK 506 und Cyclosporin A bei Lebertransplantatierten, reduziert die Transplantatabstoßungshäufigkeit und erlaubt den Verzicht auf Steroide bei der Standardimmunsuppression (Manzarbeitia et al., 2001).

Wiesner et al. (2001) und Papatheodoridis et al. (1999) fanden heraus, dass MMF die Inzidenz der akuten zellulären Abstoßung reduziert.

Die Nebenwirkungen MMF-behandelter Patienten stellen eine Knochenmarkssuppression mit einer Leukopenie und einer Anämie sowie gastrointestinale Symptome mit Erbrechen und Diarrhoe dar.

In einer vergleichenden Doppelblindstudie zwischen Azathioprin und MMF war MMF bei der Prävention einer akuten Abstoßungsreaktion in den ersten sechs Monaten post operationem dem Azathioprin überlegen (Warrens, 2000).

1.5.5 Sirolimus (Rapamune®)

Sirolimus ist ein makrozyklisches Immunsuppressivum. Es ist ein Makrolidantibiotikum, welches aus dem Bakterium „*Streptomyces hygroscopicus*“ gewonnen wird. Sirolimus und Tacrolimus® sind miteinander verwandte Substanzen, die aus unterschiedlichen Streptomyceten isoliert werden, jedoch einen unterschiedlichen Wirkmechanismus haben.

Seine Wirkung basiert primär auf einer Inhibition der Zytokin-Gen-Expression. Es inhibiert die T-Lymphozyten-Aktivierung und –Proliferation, die durch antigene Reize und Zytokine (IL-2, IL-4, IL-15) induziert werden und beeinflusst negativ die Produktion von Antikörpern. Intrazellulär kommt es durch die Bindung von Sirolimus an FKBP-12 (FK Binding Protein 12) zur Ausbildung eines immunsuppressiven Komplexes. Dieser Komplex geht keine Bindung mit Calzineurin ein, blockiert somit nicht die Produktion von IL-2, sondern bindet an m-TOR-Proteine (mammalian target of rapamycin). Bei m-TOR handelt es sich um ein Protein, welches unter anderem in die Proteintranslation eingreift. Letztendlich stört der FKBP-Sirolimus-Komplex die Aktivität der m-TOR-Proteine, wodurch die T-Lymphozyten-Aktivität gehemmt und dadurch die Immunantwort unterdrückt wird (Kirken und Wang, 2003).

Sirolimus findet Anwendung in der Transplantationsmedizin als Initialimmunsuppressivum in Kombination mit Calzineurininhibitoren und Steroiden. Es zeichnet sich vor allem gegenüber Cyclosporin A und Tacrolimus® durch seine fehlende Nephrotoxizität aus (Augustine et al., 2007; Mehrabi et al., 2006).

Ebenfalls wird Sirolimus wegen seiner antiproliferativen Effekte in der Antitumorthherapie eingesetzt, wie z. B. bei Patienten, die aufgrund eines HCC lebertransplantiert wurden (Knetemann et al., 2004).

Auch die Kardiologie macht sich die antiproliferativen Effekte von Sirolimus zunutzen. Es verhindert die Bildung von Restenosen nach Implantation eines Stents in den Herzkranzgefäßen (Volkert, 2002).

An Nebenwirkungen sind die Knochenmarksdepression mit ausgeprägter Thrombozytopenie, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Völlegefühl) und Kopfschmerzen bis hin zur Migräne zu nennen (Pfitzmann und Hummel, 2001).

1.5.6 Everolimus (Certican®)

Everolimus gehört auch zu den m-TOR-Inhibitoren, ist dem Sirolimus sehr ähnlich und hat den gleichen Wirkmechanismus. Es wird auf der einen Seite als Immunsuppressivum zur Behandlung einer Organabstoßung nach Transplantation eingesetzt und spielt auf der anderen Seite eine Rolle in der Herztransplantation, bei der es durch seine antiproliferativen Eigenschaften zur Reduktion der chronischen Vaskulopathie des Transplantats eingesetzt wird. Genau wie Sirolimus hat Everolimus die gleiche Wirkung auf implantierte Stents. Gemeinsam mit anderen m-TOR-Inhibitoren wird es ebenso in der Antitumorthherapie verwendet (Eisen et al., 2003). Everolimus und Sirolimus unterscheiden sich in ihrer Halbwertszeit. Everolimus besitzt eine weitaus kürzere Halbwertszeit (24 Stunden) als Sirolimus (68 Stunden).

1.5.7 Interleukin-2-Antikörper (Basiliximab®=Simulect®)

Interleukin-2-Antikörper (IL-2-Ak) liegen in Form von chimären oder humanisierten monoklonalen Antikörpern vor und reagieren mit den Interleukin-2-Rezeptoren aktivierter T-Lymphozyten. Sie reagieren wiederum nur mit Lymphozyten, die das Interleukin-2-Rezeptor-Molekül nach vorheriger Aktivierung exprimieren. Basiliximab® ist ein muriner Antikörper, bei dessen Einsatz es in 1-3% der Fälle zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern kommt. Um dem Problem der Bildung neutralisierender Antikörper entgegenzuwirken, macht man sich der Herstellung humanisierter monoklonaler Antikörper (z. B. Daclizumab®=Zenapax®) zunutze. Hier werden alle Molekülbereiche außerhalb der Antigenanbindungsstelle gentechnologisch durch homologe humane Aminosäuresequenzen ersetzt (Pfitzmann und Hummel, 2001).

Präparatspezifische Nebenwirkungen sind zur Zeit nicht bekannt (Largiader, 1999). Die IL-2-Ak sind aktuell nur zur Induktionstherapie im Rahmen der Leber-, Lungen- und Nierentransplantation zugelassen (Pfitzmann und Hummel, 2001), kommen aber auch in der immunsuppressiven Therapie nach Insellzell-Transplantation zum Einsatz.

Aktuelle klinische Studien zeigen eine Reduktion der Inzidenz für akute Abstoßungsreaktionen um bis zu 40% in den ersten sechs postoperativen Monaten (Pfitzmann und Hummel, 2001) bei sehr geringem Nebenwirkungsprofil und guter Verträglichkeit.

1.6 Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie

Die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie sind für den Langzeitverlauf nach Lebertransplantation zunehmend von Bedeutung. Die Aufrechterhaltung der Organfunktion sowie das Überleben der Patienten unmittelbar postoperativ sind durch die heutigen Therapiemöglichkeiten weitgehend gut gesichert. Im Vordergrund stehen somit die Erkrankungen, die drei bis sechs Monate post transplantationem auftreten und eng mit der immunsuppressiven Therapie korrelieren.

1.6.1 Nierenfunktionseinschränkung

In der Literatur korreliert die Nierenfunktionseinschränkung mit einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Da bei den meisten Patienten die GFR bzw. die Kreatininclearance vor der Transplantation nicht bestimmt wurde, legten wir für die Nierenfunktionseinschränkung einen Serumkreatininwert von $>1,4$ mg/dl oder einen dialysepflichtigen Zustand fest. Dieser entspricht dem Kreatiningrenzwert des Instituts für klinische Chemie der Universitätsklinik Bonn, bei dem von einer Nierenfunktionseinschränkung gesprochen wird.

Die chronische Nierenerkrankung ist Folge einer beständigen, schleichenden Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren.

Laut der nationalen Amerikanischen Nierenstiftung, NKF (National Kidney Foundation, 2002), handelt es sich bei der chronischen Nierenerkrankung um einen für drei oder mehrere Monate bestehenden Nierenschaden, der als strukturelle oder funktionelle Abnormität der Nieren mit oder ohne Einschränkung der GFR definiert ist.

Durch die Abnahme der physiologischen Aufgaben der Nieren kommt es zu einer reduzierten Ausscheidung von Stoffwechselabbauprodukten, einer Störung der Elektrolyt- und Wasserausscheidung sowie einer beeinträchtigten Sekretion von Hormonen wie Erythropoetin, Renin, der aktiven Form des Vitamin D₃ und Prostaglandinen.

Die chronische Nierenerkrankung liegt bei einer GFR <60 ml/min/1,73m² für drei oder mehr Monate vor (National Kidney Foundation, 2002).

Ein Abfall der GFR mit zunehmendem Alter ist als normal einzustufen und stellt bei älteren Patienten einen unabhängigen Risikofaktor für Komplikationen dar, wie eine erhöhte

Mortalität und kardiovaskuläre Erkrankung (Fried et al., 1998; Manjunath et al., 2003; Shlipak et al., 2002).

Wegen dieses GFR-Abfalls steigt die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung mit dem Alter. Annähernd 17% der Menschen über 60 Jahre haben eine GFR von weniger als 60 ml/min/1,73m² (Coresh et al., 2003).

Gemäß der NKF ist eine persistierende Proteinurie der Hauptmarker des Nierenschadens (American Diabetes Association, 2002; Keane und Eknayan, 1999).

Bei einem Albumin-Kreatinin-Verhältnis von >30:1 mg/g aus einer willkürlichen Urinprobe wird von einer abnormen Nierenfunktion gesprochen. Die festgelegten geschlechtsspezifischen Grenzwerte liegen für Männer bei >17 mg/g und für Frauen bei >25 mg/g (Jacobs et al., 2002; Warram et al., 1996).

Ein auffälliges Urinsediment, auffällige Blutserum- und Urinwerte, sowie eine von der Norm abweichende bildgebende Diagnostik sind weitere Hinweise für eine chronische Nierenerkrankung.

Tabelle 5 zeigt, von der NKF definiert, die Einteilung der chronischen Nierenerkrankung in fünf Stadien abhängig von der GFR.

Tabelle 5: Nationale Amerikanische Nierenstiftung (NKF)-Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung

(modifiziert nach: National Kidney Foundation, 2002)

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Therapie-Vorschlag
1	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR	≥ 90	Diagnose und Behandlung, Behandlung der Komorbidität, Intervention, um den Verlauf der Krankheit zu verlangsamen, Reduzierung der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen
2	Nierenschaden mit leicht erniedrigter GFR	60 bis 89	Einschätzung über den Fortschritt der Krankheit
3	Moderate Einschränkung der GFR	30 bis 59	Diagnostik und Behandlung von Krankheitskomplikationen
4	Schwere Einschränkung der GFR	15 bis 29	Vorbereitung auf die Nierenersatztherapie (Dialyse, Nierentransplantation)
5	Nierenversagen	< 15 (oder Dialyse)	Nierenersatztherapie, falls eine Urämie vorliegt

Eine chronische Nierenerkrankung schädigt letztlich alle Organsysteme, hervorzuheben sind die arteriosklerotischen Veränderungen, insbesondere die des Herzens. Zusätzlich sind die arterielle Hypertonie, Anämie, Malnutrition, Osteopathie und Neuropathie zu nennen.

Wichtig ist, zwischen den Patientenkollektiven mit einer Nierenfunktionseinschränkung vor und nach der Lebertransplantation zu unterscheiden.

Besteht schon vor einer Lebertransplantation eine Nierenfunktionseinschränkung, muss neben der chronischen Nierenerkrankung auch das hepatorenale Syndrom (HRS) als eigenständiges Erkrankungsbild betrachtet werden.

Das HRS ist definiert als Nierenfunktionseinschränkung infolge einer fortschreitenden Lebererkrankung, ohne dass eine eigenständige Nierenerkrankung vorliegt (Epstein, 1994; Moore, 1997).

Durch eine Vielzahl an Mediatoren (vermehrte endotheliale NO-Produktion, Aktivierung des Sympathikus, Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), erhöhte Vasopressinausscheidung, verminderte Freisetzung vasodilatatorischer Prostaglandine) kommt es zu einer ausgeprägten renalen Vasokonstriktion mit vorwiegend kortikaler Minderperfusion, die in einer Niereninsuffizienz und damit im hepatorenalen Syndrom endet (Epstein et al., 1970).

Grundsätzlich kann die Nierenfunktion durch eine Lebertransplantation gebessert werden (Iwatsuki et al., 1973). Kommt es zu keiner Besserung der Leberfunktion, ist die Prognose mit einer Mortalität von 90% sehr schlecht (Epstein, 1994).

Ergebnisse von Lafayette et al. (1997) beschreiben generell einen schlechteren Verlauf der Nierenfunktion bei HRS nach Lebertransplantation.

Dahingegen zeigten Gonwa et al. (1991) in einer Studie mit 308 Patienten, dass das Überleben von Patienten mit einem hepatorenalen Syndrom vor Transplantation nur geringfügig schlechter war als bei Patienten ohne ein hepatorenales Syndrom vor Transplantation. 56 Patienten mit HRS hatten eine Einjahresüberlebensrate von 71% und eine Vierjahresüberlebensrate von 60%. Im Vergleich dazu hatten 513 Patienten ohne HRS eine Einjahresüberlebensrate von 83% und eine Vierjahresüberlebensrate von 70%.

Ein präoperativ erhöhter Serum-Kreatinin-Spiegel gilt als wichtiger Indikator für das Auftreten einer postoperativen Sepsis (Baliga et al., 1992; Cuervas-Mons et al., 1986), für die Notwendigkeit einer prä- und postoperativen Dialyse (Gonwa et al., 1995; Lafayette et al., 1997) und für das Kurzzeitorganüberleben sowie die Patientenüberlebensraten (Baliga et al., 1992; Bilbao et al., 1998; Cuervas-Mons et al., 1986; Fisher et al., 1998; Fraley et al., 1998; Rimola et al., 1987).

Annähernd 25% der Lebertransplantationen werden durch einen renalen Funktionsausfall im intraoperativen bzw. unmittelbar postoperativen Zeitraum erschwert (Andres et al., 1992; Bilbao et al., 1998; Fisher et al., 1998; Haller et al., 1992). Faktoren wie ein hoher Blutverlust (schwere intraoperative Blutungen), systemisch inflammatorische Reaktionen sowie massive Blut- und Flüssigkeitsinfusionen (Perez und Contreras, 1998; Rettke et al., 1989) können intraoperativ oder in der frühen postoperativen Phase zu Komplikationen wie einer Nierenfunktionseinschränkung bis hin zum akuten Nierenversagen führen, wobei die Komplikationsrate deutlich zunimmt, wenn schon präoperativ eine Niereninsuffizienz bestand. Dies macht eine intraoperative, renale Ersatztherapie oder eine Nierenersatztherapie in der frühen postoperativen Phase wahrscheinlich.

Postoperativ führt insbesondere die calzineurininhibitierende Immunsuppression lebertransplantierten Patienten zu einer renalen Funktionseinschränkung bis zum Nierenversagen.

Gonwa et al. (2001) beschreiben Inzidenzen für das Nierenversagen nach Lebertransplantation von 1,6% ein Jahr post OLTx, von 3% fünf Jahre nach OLTx und von 9,5% dreizehn Jahre nach OLTx.

Besteht vor der Lebertransplantation eine Nierenerkrankung - ganz unabhängig von der Lebererkrankung - so wird es nach der Transplantation durch die postoperative, lebenslange Gabe von Immunsuppressiva zu einer Progression der Nierenerkrankung kommen (Bilbao et al., 1998; Fisher et al., 1998; Platz et al., 1994; Wheatley et al., 1987).

Die Prävalenz der renalen Schädigung bei Patienten nach einer Lebertransplantation variiert deutlich, wird sie doch in einer Studie mit 10 bis 20% (Brown et al., 1996; Gonwa et al., 1995; Rimola et al., 1987) und in einer weiteren Studie bis 73% (Lynn et al., 2001) angegeben.

Die Calzineurininhibitoren CyA und FK 506 haben eine sehr spezifische Wirkung auf die Niere, worauf im folgenden Abschnitt näher eingegangen werden soll.

Die bedeutsamste Nebenwirkung von Cyclosporin A und FK 506 ist ihre ausgeprägte Nephrotoxizität. Sie äußert sich funktionell und strukturell (Keown et al., 1992; Trimarchi et al., 1999).

Eine funktionelle Toxizität äußert sich im Auftreten einer dosisabhängigen Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie und einer renalen Dysfunktion. Zusätzlich geht sie mit einer arteriolen / glomerulären Vasokonstriktion bei erhöhtem vaskulären Widerstand und verminderter GFR einher.

Untersuchungen haben ergeben, dass sich unter Behandlung mit Calzineurininhibitoren (CNI) die renalen vaskulären Veränderungen als Vaskulitiden, interstitielle Entzündungen und epitheliale Schäden im Bereich des proximalen Tubulus in Form von Vakuolisierungen, großen Mitochondrien und Mikrokalzifizierungen zeigen.

Die nephrotoxische Wirkung der CNI wird durch Nebeneffekte wie einen veränderten Prostaglandinstoffwechsel, eine pathologische Lipidperoxidation der Zellmembran und eine erhöhte Sekretion des vasokonstriktorisches Endothelins verursacht. Durch eine juxtaglomeruläre Hyperplasie und einen Tubulusschaden kommt es zu einer erhöhten Produktion des vasokonstriktorisches Thromboxan A₂ in der Niere (Moutabarrik et al., 1992; Peters et al., 1993; Plosker und Foster, 2000).

Obwohl sowohl die Inzidenz, das klinische Bild, die Morphologie als auch die Wirkung der mit Cyclosporin A und FK 506 verbundenen Nephrotoxizität weitgehend gleich sind, kommt es in CyA- und FK 506-vergleichenden Untersuchungen zu Differenzen im Bereich der Nierenfunktion.

Erhöhte Kreatininwerte wurden bei 20 bis 45% der mit FK 506 behandelten und bei 14 bis 41% der mit CyA behandelten Patienten beobachtet. Ein Nierenversagen erlitten 10 bis 11% der mit FK 506 behandelten und 6,5% der mit CyA behandelten Patienten (Polsker und Foster, 2000).

1.6.2 Arterielle Hypertonie

Bei der arteriellen Hypertonie handelt es sich um eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, die das Morbiditäts- und Mortalitätsgeschehen in großem Maße beeinflusst. Folgeerkrankungen der arteriellen Hypertonie sind der zerebrale Insult, die koronare Herzkrankheit, der Myokardinfarkt, konsekutiv die Herzinsuffizienz und die Niereninsuffizienz.

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in westlichen Industrieländern ist relativ hoch. In einer Studie aus dem Jahr 2003 (Wolf-Maier et al., 2003) betrug die Prävalenz der Hypertonie in Europa 44% der Bevölkerung über 35 Jahre.

Ein Blutdruck von 130/85 mmHg wird von der World Health Organization (WHO) als Zielblutdruck empfohlen. Als pathologisch werden Blutdrücke $>140/90$ mmHg definiert (Vgl. Tabelle 6).

Die Einteilung der arteriellen Hypertonie in die Schweregrade I bis III wird nach der WHO bzw. nach Definition der International Society of Hypertension (ISH) vorgenommen. Diese lehnt sich an die Ergebnisse epidemiologischer und klinischer Studien an (WHO/ISH-Guidelines-Subcommittee, 1999) und wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen in mmHg

(modifiziert nach: WHO/ISH-Guidelines-Subcommittee, 1999)

Klassifikation	Systolisch	diastolisch
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
„Noch“ – Normal	130 – 139	85 – 89
Leichte Hypertension (Schweregrad I)	140 – 159	90 – 99
Mittelschwere Hypertension (Schweregrad II)	160 – 179	100 – 109
Schwere Hypertension (Schweregrad III)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	>140	<90

Eine Hypertonie wirkt sich negativ auf die verschiedenen Organsysteme aus, so dass es zu Endorganschädigungen kommt.

Diesen Endorganschädigungen kommt eine große klinische und prognostische Bedeutung zu. Sie beinhalten unter anderem eine Linksherzhypertrophie, eine Mikroalbuminurie, den

Nachweis von arteriosklerotischen Plaques, eine Proteinurie oder eine leichte Kreatininerhöhung und eine hypertensive Retinopathie (1999 World Health Organization, 1999; Deutsche Hochdruckliga und Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2002).

Abbildung 4 zeigt den Zusammenhang der kardiovaskulären Mortalität in Abhängigkeit der Höhe des arteriellen Hypertonus (Stamler et al., 1993).

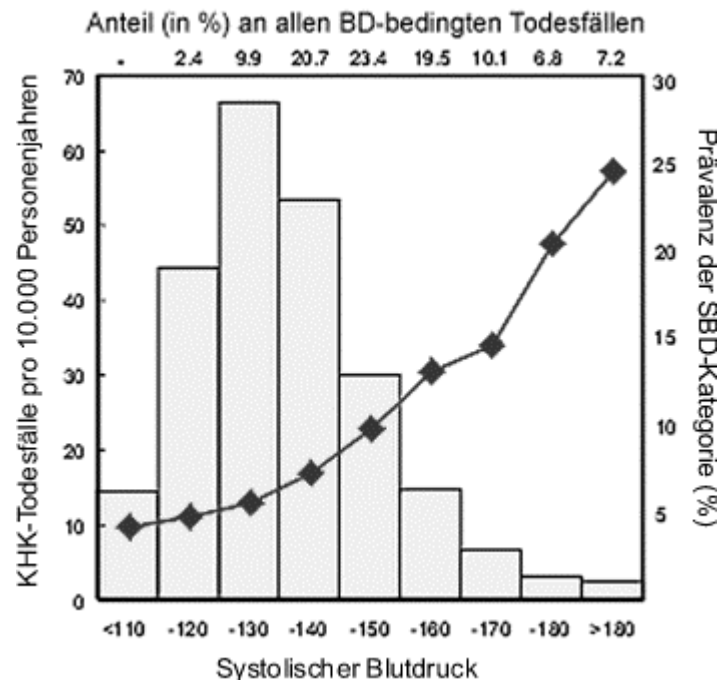


Abbildung 4: Die Kurve gibt die Sterberate pro 10.000 Personenjahre an (linke Ordinate), während die Säulen die Häufigkeit der jeweiligen Blutdruck-Kategorie in Prozent widerspiegeln (rechte Ordinate). Die Werte am oberen Rand bezeichnen den Prozentsatz aller blutdruckbedingten Todesfälle in den einzelnen Kategorien (modifiziert nach: Stamler et al., 1993)

Der Einfluss der Immunsuppression auf die Hypertonie.

Kortikosteroide sind nur ein Teilfaktor eines multifaktoriellen Geschehens, das nach der Lebertransplantation Ursache einer Hypertonie ist. In Kombination mit den Calzineurininhibitoren Cyclosporin A und FK 506 können Kortisonpräparate zu schwerwiegenden Hypertensionen führen.

Glukokortikoide beeinflussen den Wasserhaushalt der Patienten über die renalen Glukokortikoidrezeptoren durch eine Steigerung der freien Wasser-Clearance und fördern

über die Mineralokortikoidrezeptoren die Natriumrückresorption sowie die Kaliumausscheidung. Zusätzlich wird die Wirkung des antidiuretischen Hormons (ADH) gehemmt.

Die Entwicklung einer Hypertonie ist ein charakteristischer Nebeneffekt bei der Behandlung mit Cyclosporin A und FK 506 (Bennett, 1995).

Bedingt durch die Immunsuppression mit den Calzineurininhibitoren (CNI) FK 506 und Cyclosporin A entwickelten 30 bis 100% aller lebertransplantierten Patienten eine Hypertonie (Gonwa et al., 2001; Neal et al., 2004; Taler et al., 1999; Textor et al., 1995).

Schon bald nach der Gabe von Cyclosporin A kommt es in der Regel zu einem Blutdruckanstieg. Es handelt sich hierbei um charakteristische vaskuläre Veränderungen, die eine systemische und renale Vasokonstriktion zur Folge haben. Blutdruckveränderungen werden allgemein mit einer gestörten zirkadianen Regulation assoziiert und begünstigen eine rasante Entwicklung in der Entstehung von Endorganschäden. Hierzu gehören die Linksherzhypertrophie, die Mikroalbuminurie, der Nachweis von arteriosklerotischen Plaques, eine Proteinurie oder eine leichte Kreatininerhöhung und die hypertensive Retinopathie (1999 World Health Organization, 1999; Deutsche Hochdruckliga, 2002).

Die Mechanismen, die der Funktionsstörung nach Gabe von Cyclosporin A unterliegen, sind komplex und beinhalten veränderte vaskuläre, endotheliale Funktionen. Die Bildung von Vasodilatoren wie Prostacyclin und Stickstoffmonoxid (NO) wird unterdrückt, während Vasokonstriktoren wie Endothelin vermehrt gebildet werden.

Die CyA-assoziierte Hypertension wird bei 39 bis 56% aller transplantierten Patienten festgestellt (Plosker und Foster, 2000).

Der Pathomechanismus des FK 506 ist dem des Cyclosporin A sehr ähnlich. Auffällig sind auch hier die systemische und besonders die renale Vasokonstriktion.

Textor (1993a) und Textor et al. (1993b) zeigten in ihren Studien, dass sich FK 506 in einer weniger ausgeprägten systemischen Vasokonstriktion und Hypertension von Cyclosporin A unterscheidet.

Die FK 506-assoziierte Hypertension liegt bei 35 bis 50% (Plosker und Foster, 2000).

1.6.3 Diabetes und Post Transplant Diabetes mellitus (PTDM)

Laut der Deutschen Diabetes Gesellschaft (www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de) wird der Diabetes mellitus als Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die Hyperglykämie ist, bezeichnet. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder beides.

Von der „American-Diabetes-Association“ (ADA), der „World Health Organisation“ (WHO) und der „International-Diabetes-Federation“ (IDF) wird der absolute Grenzwert für den Nüchternblutzucker bei 126 mg/dl festgelegt. Die normale Glucose-Toleranz ist auf einen Nüchternblutzucker von <100 mg/dl festgelegt.

Diabetes-Patienten haben ein erheblich erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko, genauso steigt das Risiko für eine Sekundärerkrankung des Diabetes mellitus, je länger die Erkrankung unbehandelt bleibt.

Die chronische Hyperglykämie führt über die diabetesspezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen, vorwiegend an Augen, Nieren und dem Nervensystem und über die diabetesspezifische Makroangiopathie zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Herz, Gehirn und peripheren Arterien.

Die Inzidenz, einen Myokardinfarkt zu erleiden, ist bei diabetischen Männern um den Faktor 3,7 und bei diabetischen Frauen um den Faktor 5,9 erhöht (Löwel et al., 1999).

Die Prävalenz für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Personen ohne Diabetes beträgt 7,0%, bei Personen mit Diabetes 20,9% (Beks et al., 1995).

20 bis 30% der Diabetiker entwickeln im Laufe ihres Lebens eine diabetische Nephropathie. Der Anteil der Patienten, die eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln, ist von 36% im Jahr 1990 auf 59% im Jahr 1995 angestiegen (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2003; www.ddg.info).

Es werden zwei Formen des Diabetes mellitus unterschieden: Typ I-Diabetes mellitus und Typ II-Diabetes mellitus. Einen weiteren Diabetestyp stellt der Post Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) dar, auf den hier das Hauptaugenmerk gerichtet wird.

Während beim Diabetes mellitus Typ I eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhanschen Inseln des Pankreas vorliegt, die gewöhnlich zu einem absoluten Insulinmangel führt (Atkinson und McLaren, 1994), handelt es sich beim Diabetes mellitus Typ II um die häufigste Diabetesform in Deutschland. Neben

einer genetischen Determination liegen seiner Entstehung einerseits eine gestörte Insulinsekretion (Polonsky et al., 1996) oder andererseits eine periphere Insulinresistenz (Zhang et al., 1996) zugrunde. Der Typ II Diabetes basiert nicht auf einer autoimmunen Zerstörung der β -Zellen des Pankreas.

Organtransplantierte, die vor der Transplantation einen regulären Glukosestoffwechsel aufwiesen, können nach einer Transplantation einen gestörten Glukose-Metabolismus, bis hin zum Vollbild eines Diabetes mellitus entwickeln. Dieses Krankheitsbild wird in der internationalen Literatur als „Post Transplant Diabets Mellitus“ (PTDM) bezeichnet.

Die Entwicklung eines Diabetes mellitus nach Organtransplantation stellt somit einen weiteren Risikofaktor für Organtransplantierte dar. Die Organ- und Patientenüberlebensraten sind schlechter als bei altersgleichen Organtransplantierten ohne Störungen des Glukosestoffwechsels.

Der Diabetes mellitus hat als Risikofaktor für Organtransplantierte eine weitaus größere Bedeutung, als die ebenso nach der Transplantation auftretenden kardiovaskulären, renalen und zerebralen Erkrankungen (Chilcott et al., 2001; Viberti, 2001).

Chilcott et al. (2001) fanden heraus, dass sich die Patientenüberlebensrate durch die Diagnose eines PTDM für Patienten, die bei der Transplantation 55 Jahre alt waren, um 10% reduzierte, und ebenso die Organüberlebensrate in allen Altersgruppen um etwa 18% sank. Da es im Allgemeinen bei Transplantationspatienten stetig zu einer Verbesserung der Organüberlebensraten kommt, erlangen auf lange Sicht die Sekundärkomplikationen eines PTDM immer mehr an Bedeutung.

John und Thuluvath (2002) berichten von PTDM-Inzidenzraten zwischen 9 und 21%, Reisaeter und Hartmann (2001) dagegen sprechen von Inzidenzraten von 33%. Insgesamt werden sogar Extremfälle von nur 2% bzw. bis zu 50% angegeben (Montori et al., 2002).

Der PTDM nach Lebertransplantation tritt am häufigsten innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation auf, wobei es bei vielen Patienten zur Rückbildung im weiteren Verlauf des Lebens kommt (Pichlmayr et al., 1997).

Risikofaktoren, einen PTDM zu entwickeln, sind die Standard-Immunsuppressiva, wie die Kortikosteroide und die Calzineurininhibitoren FK 506 und Cyclosporin A. Durch die Art der Immunsuppression lassen sich 74% eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus im ersten Jahr nach Transplantation erklären (Montori et al., 2002). Somit spielt die Wahl und auch die

Dosierung des eingesetzten Immunsuppressivums eine bedeutende Rolle in der Entstehung eines PTDM.

Im Einzelnen stellt sich die Wirkung der verschiedenen Immunsuppressiva auf den Glukosestoffwechsel wie folgt dar.

Mit der Einführung der Calzineurinhibitoren konnte die Inzidenz für einen PTDM im Vergleich zur vorherigen Immunsuppression durch Kortikoide und Azathioprin gesenkt werden. Die CNI besitzen trotzdem diabetogene Eigenschaften, welche durch eine Kombination mit Kortikosteroiden, insbesondere aber durch hohe Steroid-Dosierungen potenziert werden (Markell, 2001; Neylan, 1998; Weir, 2001).

Vorliegende klinische Daten ergeben, dass die diabetogene Potenz von FK 506 ausgeprägter ist als die von Cyclosporin A.

Die Ergebnisse zweier Studien (Markell, 2001; Plosker und Foster, 2000), welche die diabetogene Potenz von Cyclosporin A und FK 506 untersuchen, weisen große Differenzen auf. Während Markell (2001) von Prävalenzraten für Cyclosporin A von 11 bis 20%, und von Prävalenzraten für FK 506 von 18 bis 37% berichtet, liegt nach Plosker und Foster (2000) die Prävalenz, an einem PTDM zu erkranken, für CyA-behandelte Patienten bei 2 bis 9%, für FK 506-behandelte Patienten bei 8 bis 20%.

Diese Schwankung in den Ergebnissen können durch ein unterschiedliches Studiendesign, unterschiedliche Probandengrößen oder durch die Durchführung der Untersuchung in unterschiedlichen Ländern oder sogar auf unterschiedlichen Kontinenten hervorgerufen werden, in oder auf denen es bekanntlicherweise unterschiedliche Behandlungs- und/oder Dosierungsregimes gibt.

Untersuchungen mit Cyclosporin A in vitro ergaben, dass Cyclosporin die sekretorische Antwort der Inselzellen nach einer Glukose-Exposition beeinträchtigt.

In einem Tiermodell mit Ratten kam es nach einer kurzen Exposition mit relativ hohen Cyclosporin-Dosierungen (15 bis 20 mg/kg/Tag) zu einer reduzierten Insulin-Sekretion, einer Verminderung des pankreatischen Insulins und einer Einschränkung der DNS-Synthese von Inselzellen. Alle diese zu beobachtenden Effekte waren nach Absetzen des Cyclosporins wieder vollständig reversibel (Weir, 2001).

Auch FK 506 beeinträchtigt die sekretorische Antwort der Inselzellen des Pankreas nach einer Glukose-Exposition.

Auch hier kam es in einem Tiermodell mit Ratten unter therapeutisch üblichen Dosierungen von FK 506 (10 mg/kg) zu einer Vakuolisierung der Pankreas-Inseln, einer verminderten Insulin-Sekretion sowie zu einer Hyperglykämie (Hirano et al., 1992). FK 506 hemmt außerdem in vitro die Transkription des Insulin-Gens in den pankreatischen Beta-Zellen (Redmon et al., 1996; Tamura et al., 1995). Wie beim Cyclosporin wird der diabetogene Effekt des FK 506 der Kombination mit Kortikosteroiden verstärkt zugeschrieben (Markell, 2001; Weir, 2001).

Eine wesentliche bedeutendere Rolle kommt aber den Glukokortikoiden zu. Nach Starzl (1964) wurde schon vor der Einführung des ersten Calzineurininhibitors Cyclosporin A die Entstehung des PTDM den Kortikosteroiden zugeordnet (andere Immunsuppressiva wie Azathioprin besitzen keine diabetogene Wirkung). Diese diabetogene Wirkung der Kortikoide ist sowohl durch klinische als auch durch experimentelle Daten gesichert (Weir, 2001). Kortikoide fördern die Insulinresistenz vor allem über eine Senkung der peripheren nicht-oxidativen Glukoseverwertung, was bei einigen, aber nicht bei allen Patienten, zu einem Insulinmangel führt (Sumrani et al., 1991).

Schon vor der Zulassung von Cyclosporin A sind besonders hohe PTDM-Inzidenzen (von 15,3% bis über 50%) aufgetreten. Hier wurde gewöhnlich die Zweifachkombination aus Glukokortikoiden und Azathioprin zur Immunsuppression nach einer Transplantation verabreicht. In dieser Kombination wurden die Glukokortikoide wesentlich höher dosiert als später in der Kombination mit Cyclosporin A, sodass häufiger ein PTDM auftrat. Die Kombination mit Cyclosporin A als Basisimmunsuppressivum mit geringerer Dosierung der Kortikosteroide führte zu einer deutlichen Senkung des PTDM-Risikos, und zwar auf Inzidenzen unter 10%.

Über die Behandlung Transplantierter mit niedrigdosierten Kortikosteroiden liegen unterschiedliche Untersuchungsergebnisse vor. Während Montori et al. (2002) nur die hochdosierte Kortison-Pulstherapie, wie sie bis heute zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen üblich ist, mit einem großen PTDM-Risiko verbinden und die langfristige Gabe von niedrigdosierten Kortikosteroiden als keinen unmittelbaren Einflussfaktor auf das PTDM-Risiko bewerten, kommen Hjelmessaeth et al. (1997) in einer Untersuchung mit 173 Nierentransplantierten zu dem Ergebnis, dass das Risiko für die Entwicklung eines PTDM pro 0,01 mg/kg der täglichen Glukokortikoid-Dosis um fünf Prozent ansteigt.

1.6.4 Neurologische / Psychiatrische Komplikationen

Neurologische und psychiatrische Komplikationen haben zum einen einen bedeutenden Stellenwert für die Morbidität lebertransplantierten Patienten zum anderen aber auch einen erheblichen Einfluß auf die Lebensqualität der Patienten im Langzeitverlauf. Die meisten neurologischen Komplikationen sind Frühkomplikationen, können aber auch erst ein Jahr nach orthotoper Lebertransplantation beobachtet werden (Bronster et al., 2000; Ghaus et al., 2001).

Im Frühverlauf können schwere Komplikationen wie Durchgangssyndrome, Aphasien, Dysarthrien, Epilepsien und komatöse Zustände auftreten, im Langzeitverlauf dagegen stehen chronische Symptome wie Kopfschmerzen, Tremor, Parästhesien und Schlafstörungen im Vordergrund (Kaplan et al., 1996; Lee et al., 1996; Strouse et al., 1998).

Zentrale Bedeutung kommt hier der immunsuppressiven Therapie mit den Calzineurininhibitoren Cyclosporin A und FK 506 zu, die ein erhöhtes neurotoxisches Potential aufweisen (Land, 2004).

In einer Untersuchung von Gijtenbeck et al. (1999) konnten unter der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A bei lebertransplantierten Patienten neurologisch/psychiatrische Komplikationen wie Tremor, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, unterschiedliche Parästhesien an den Gliedmaßen, Manien und Depressionen beobachtet werden. 40% aller in dieser Untersuchung beobachteten Patienten entwickelten neurologische Komplikationen.

Plosker und Foster (2000) beschrieben in einer Untersuchung, dass nach Therapie mit Cyclosporin A 12 bis 46% der lebertransplantierten Patienten an einem Tremor leiden, 14 bis 60% über Kopfschmerzen und 26 bis 29,5% über Schlaflosigkeit klagen und 15 bis 30% unter diffusen Parästhesien leiden.

Manchmal fällt es schwer eine klare Beziehung zwischen neurologischen Syndromen und der Toxizität von Cyclosporin A herzustellen. Es besteht jedoch ein Zusammenhang, dass neurologische Krankheitsbilder mit hohen Cyclosporin A-Blutspiegeln korrelieren und sich nach Dosisreduktion zurückbilden (Land, 2004; Gijtenbeck et al., 1999).

Die Neurotoxizität von FK 506 nach OLTx tritt meist als Tremor, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit und Parästhesien auf, wobei diese Beschwerden teilweise schwerwiegender und ausgeprägter sind als unter einer Therapie mit Cyclosporin A (Müller et al., 1993).

Plosker und Foster (2000) zeigten in einer Untersuchung, dass 35 bis 56% der lebertransplantierten und mit FK 506 behandelten Patienten an einem Tremor leiden, 20,5 bis

64% über Kopfschmerzen und 24 bis 32% über Schlaflosigkeit klagen und 13,5 bis 40% unter Parästhesien leiden.

Beim Nachweis hoher Blutkonzentrationen von FK 506 kam es in Untersuchungen von Land (2004) auch zu ausgeprägten neurotoxischen Erscheinungen wie Krampfanfällen, Koma oder Delirien.

Zusätzlich zu den neurologischen und psychiatrischen Komplikationen der immunsuppressiven Therapie mit Calzineurininhibitoren kommen einige metabolische Erkrankungen hinzu, die die Neurotoxizität der Immunsuppressiva verstärken. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, okkulte Infektionen, regionale Hirnischämien, Koagulopathien, Abstoßungsreaktionen und deren Behandlung, ein Versagen anderer Organsysteme, Hypertension, Hypomagnesiämie, Hypcholesterinämie, Blutungen, Luftembolien, etc (Strouse et al., 1998).

2. Patienten und Methoden

In dieser retrospektiven Analyse wurden die Daten von 249 orthotopen Lebertransplantationen (OLTx) an 218 Patienten an der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn, in den Jahren von 1992 bis 2004 ausgewertet.

Die Daten wurden präoperativ, einen Monat, sechs Monate und 12 Monate nach der orthotopen Lebertransplantation erhoben.

2.1 Patienten

Insgesamt wurden 249 Transplantationen an 218 Patienten durchgeführt, wobei sich 25 Patienten einer Retransplantation unterziehen mussten. 3 Patienten wurden re-retransplantiert.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 46 ± 12 Jahre (Median 49; Range 15 bis 72 Jahre). Es wurden 92 Frauen und 126 Männer operiert.

Mit Wiederaufnahme des Transplantationsprogrammes 1992 an der Universitätsklinik Bonn wurde die Schwere einer Lebererkrankung mit dem bereits in der Einleitung beschriebenen Child-Pugh Score bestimmt. Der neuere MELD-Score wird erst seit Februar 2002 als Standard Scoring System eingesetzt und parallel zum Child-Pugh Score verwendet. In dieser Arbeit wird daher nur die Child-Pugh Einteilung verwendet.

7% der Patienten waren präoperativ dem Child Pugh Stadium A, 31% dem Stadium B und 43% dem Stadium C zuzuordnen.

19% der lebertransplantierten Patienten konnten aufgrund eines akuten Leberversagens (ALV) bzw. einer primären Nicht-Funktion (PNF) des Transplantats nicht nach dem Child-Pugh Score klassifiziert werden (siehe Abbildung 5).

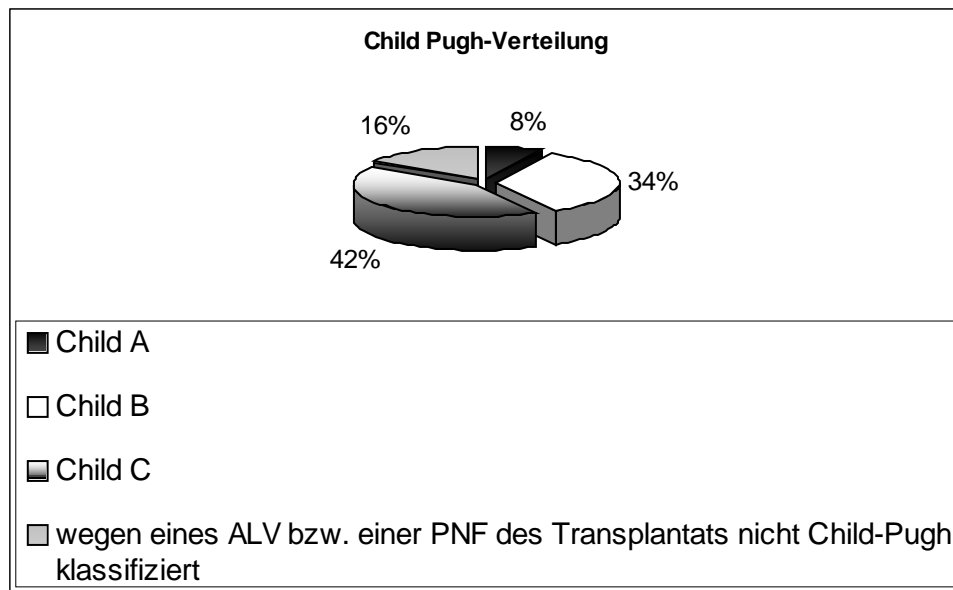


Abbildung 5: Prozentuale Aufteilung lebertransplanterter Patienten nach Child Pugh

39 Patienten gehörten der „High-Urgency“ Kategorie an.

Die Wartezeit betrug im Mittel $87,3 \pm 110,5$ Tage (Median: 33 Tage; Range 0 bis 421 Tage).

Das mittlere Spenderalter betrug 40 ± 14 Jahre (Median 40 Jahre; Range: 14 bis 67 Jahre). Die mittlere kalte Ischämiezeit betrug $10,25 \pm 3:01$ Stunden. Es wurden pro Patient durchschnittlich 13 Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Die mittlere Liegedauer betrug $12,65 \pm 12$ Tage (Median 8 Tage) und die Krankenhausverweildauer 31 ± 22 Tage (Median 25 Tage). Ein Patient verstarb intraoperativ an einer fulminanten Lungenembolie, drei weitere Patienten starben nach intraoperativer Reanimation unmittelbar postoperativ an Herzversagen.

2.1.1 Indikation zur Lebertransplantation

In 58 Fällen (23,3%) waren eine Hepatitis B-, in 44 Fällen (17,7%) eine Hepatitis C-Infektion mit einer daraus entstandenen posthepatischen Zirrhose die Ursache für eine Lebertransplantation.

Fünf Patienten hatten zusätzlich eine HIV Infektion.

24 Mal (9,6%) war eine Lebertransplantation aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) indiziert. In 55 Fällen (22,1%) war die Indikation zur Transplantation eine äthyltoxische Leberzirrhose und weitere 35 Mal (14,1%) wurde aufgrund eines akuten Leberversagens transplantiert (dazu gehören auch die Patienten, die eine primäre Nichtfunktion (11 Patienten) des Transplantats hatten).

Als weitere Indikationen zur Transplantation fanden sich bei:

15 Patienten eine primär sklerosierende Cholangitis,

9 Patienten eine primär biliäre Cholangitis,

6 Patienten eine Zirrhose unklarer Genese,

6 Patienten ein Budd-Chiari-Syndrom,

6 Patienten eine autoimmune Zirrhose,

5 Patienten ein Morbus Wilson,

4 Patienten ein Klatskin-Tumor,

2 Patienten eine Zystenleber,

2 Patienten ein Cholangiozelluläres Karzinom,

7 Patienten eine chronische Abstoßungsreaktion

(Mehrfachnennungen waren möglich, z.B. Patienten, bei denen parallel eine Hepatitis B- und/oder eine Hepatitis C-Infektion und/oder ein HCC vorlag).

In der folgenden Abbildung (Abb. 6) wurden die Patienten mit einer Zirrhose unklarer Genese, einem Budd-Chiari-Syndrom, einer Autoimmunzirrhose, einem M. Wilson, einem Klatskin-Tumor, einer Zystenleber, einem Pankreaskarzinom und einer chronischen Abstoßungsreaktion in der Legende unter dem Punkt „Sonstige“ zusammengefasst.

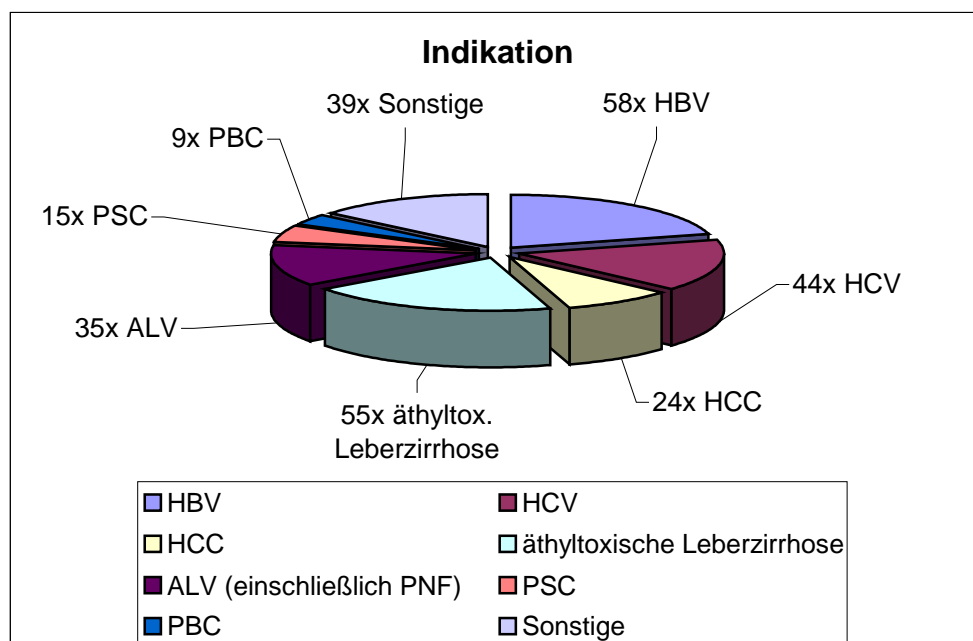


Abbildung 6: Indikationen zur Lebertransplantation

2.2 Methoden

2.2.1 Nierenfunktionseinschränkung

Zur Definition der Nierenfunktionseinschränkung wurde ein Serumkreatininspiegel von $>1,4$ mg/dL sowie ein Serumharnstoffspiegel von >54 mg/dl nach der Transplantation festgelegt. Dieser entspricht dem Kreatinengrenzwert des Instituts für klinische Chemie der Universitätsklinik Bonn, bei dem von einer Nierenfunktionseinschränkung gesprochen wird.

2.2.2 Dialyse

Die postoperative Dialyse-Behandlung wurde unterteilt nach Dialysedauer <7 Tage, Dialysedauer >7 Tage, Dialysedauer <14 Tage und nach Dialysedauer >14 Tage.

2.2.3 Arterielle Hypertonie

Die Diagnose Hypertonie wurde wie folgt definiert:

Systolischer Blutdruck >140 mmHg,

Diastolischer Blutdruck >90 mmHg oder

eine blutdrucksenkende Medikation über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen.

2.2.4 Post Transplant Diabetes mellitus (PTDM)

Der Post Transplant Diabetes mellitus (PTDM) wurde definiert als eine Erhöhung des Nüchternblutzuckers auf >125 mg/dL oder ein einmalig aufgetretener Nüchternblutzucker von >400 mg/dL oder bei einer Insulintherapie für mehr als zwei Wochen.

2.2.5 Neurologische / Psychiatrische Komplikationen

Wenn Patienten länger als sieben Tage über Beschwerden wie Tremor, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, peripheren Neuropathien, Verwirrheitszustände, Psychosen, Angstzuständen oder Depression berichteten und somatische Ursachen ausgeschlossen werden konnten, definierten wir diese neurologischen/psychiatrischen Symptome als Folge der immunsuppressiven Therapie. Krampfanfälle ohne somatische Ursache wurden ebenfalls als medikamentös bedingte neurologische Komplikation definiert.

2.3 Immunsuppression

Die primäre (initiale) immunsuppressive Therapie war während des gesamten Studienzeitraumes einem erheblichen Wandel ausgesetzt, der Folge eines sich ständig verändernden Kenntnisstandes und umfangreicher Studienaktivität war.

Die primäre Immunsuppression wurde von 1992 bis 1995 als Dreifach-Therapie mit Cyclosporin A (Sandimmun Optoral[®]), Azathioprin (Imurek[®]) und Steroiden (Prednison[®]) durchgeführt. Ab 1996 wurden dann Zweifach-Kombinationstherapien mit Tacrolimus[®] (FK 506) und Steroiden oder Sandimmun Optoral[®] und Steroiden vorgenommen.

Neu hinzugekommen ist ebenso die Therapie mit MMF (CellCept[®]) in Kombination mit den oben genannten Immunsuppressiva. Auch Sirolimus wurde in einigen Fällen in Kombination mit den oben genannten Immunsuppressiva eingesetzt.

Immer basierte aber die primäre Immunsuppression entweder auf dem Einsatz von Cyclosporin A oder FK 506 in Kombination mit Steroiden.

Im Weiteren wird die Kombination von Cyclosporin A und Steroiden als Cyclosporin A-Therapie (CyA-Therapie), die Kombination von FK 506 und Steroiden als FK 506-Therapie (FK 506-Therapie) bezeichnet.

2.3.1 Abstoßung

Eine Organabstoßung wurde nach histologischer Diagnose unter Berücksichtigung der BANFF Kriterien definiert.

Die Diagnose einer chronischen Rejektion wurde gestellt, wenn die Erhöhung der Cholestaseparameter auf keine andere Ursache zurückgeführt werden konnte und histologisch ein vollständiger Verlust der Gallengänge von mehr als 50% der Periportalfelder bestand.

2.3.2 Cyclosporin A (Sandimmun Optoral[®])

Die erste Gabe von Sandimmun Optoral[®] erfolgte 12h nach Transplantation mit einer Dosierung von 3 bis 5 mg/kg/KG per os. Bei Patienten, die nicht wach oder intubiert und beatmet waren, erfolgte die Gabe von Sandimmun Optoral[®]-Saft über die Magensonde. Danach wurde die Dosierung der Serumkonzentration angepasst. In den ersten 21 Tagen nach der Transplantation wurde versucht, einen Serumspiegel von 150 bis 200 ng/ml zu erreichen. Ab der vierten Woche wurde die Dosis reduziert, um einen Wert von 100 bis 150 ng/ml zu

erzielen. Wenn keine Abstoßung voranging, wurde die Dosis ab dem vierten Monat mit einem Richtwert von 100 bis 125 ng/ml erneut angepasst.

2.3.3 FK 506 (Tacrolimus®)

Die initiale Tagesdosis von Tacrolimus® betrug 0,1 mg/kg Körpergewicht (KG) per os, um einen Serumspiegel von 12 bis 15 ng/ml zu erreichen. Ab der vierten Woche sollte der Wert bei 8 bis 12 ng/ml liegen. Nach vier Monaten-ohne Abstoßung-war der Richtwert 5 bis 12 ng/ml.

2.3.4 Steroide (Prednison®)

Alle Patienten erhielten kurz vor der Reperfusion der transplantierten Leber 500 mg Prednison® intravenös (i.v.) Die Kortisondosis reduzierte sich von 200 mg am ersten Tag post operationem auf 20 mg am fünften Tag. Eine Rückführung der Dosierung um 2,5 mg pro Monat führte nach sechs Monaten zu einer Dosis von 5 mg/Tag.

Zur akuten Abstoßungstherapie wurde initial ein Methylprednisolon-Bolus mit 500 mg intravenös über drei Tage appliziert. Kam es zu keiner Remission, wurde die Basisimmunsuppression der Calcineurininhibitoren (CyA/FK 506) erhöht und/oder es erfolgte gegebenenfalls eine Umstellung von CyA auf FK 506 oder umgekehrt, wenn nicht ausreichende Blutspiegel des CNI erreicht wurden. Bei andauernder Abstoßungsreaktion wurde alternativ mit einer OKT3-Therapie von 5 mg/Tag über fünf Tage behandelt.

Nach Abschluss der Rejektionsbehandlung wurde die Basisimmunsuppression entsprechend der individuellen Situation erhöht und/oder gegebenenfalls erweitert (z.B. MMF, Sirolimus).

2.3.5 Azathioprin (Imurek®)

Die Behandlung mit dem Wirkstoff richtete sich nach folgendem Schema

Sechs Stunden präoperativ 150 mg.

12 Stunden postoperativ weitere 25 mg.

Bis zum siebten postoperativen Tag 25 mg/Tag.

Ab dem achten postoperativen Tag 2 mg/kg Körpergewicht.

Nach dem dritten Monat 1 mg/kg Körpergewicht.

(Azathioprin wurde nur bis 1999 bei unseren Patienten zur Immunsuppression eingesetzt).

2.3.6 Mycophenolat-Mofetil (CellCept®)

Die Behandlung mit diesem Medikament richtete sich nach folgendem Schema.

Die ersten drei postoperativen Monate lag die Behandlungsdosis von Mycophenolat-Mofetil (MMF) bei 1 bis 2 g/Tag (d). Nach drei Monaten oder bei Unverträglichkeitsreaktionen gegen MMF erfolgte eine Dosisreduktion auf 1 bis 1,5 g/Tag.

2.3.7 Sirolimus (Rapamune®)

Die Dosierung von Sirolimus erfolgt durch eine einmalige Sättigungsdosis von 6 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 2 mg/d in den ersten Monaten.

2.3.8 Everolimus (Certican®)

Die Dosierung von Everolimus liegt derzeit bei 1,5 mg bis 3,0 mg pro Tag.

2.3.9 Interleukin-2-Antikörper (Basiliximab®=Simulect®)

Es wird in einer Dosierung von 1 mg/kg KG/d über fünf Tage verabreicht.

2.4 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden die üblichen Methoden zur Berechnung von Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) benutzt.

$$M = \frac{\sum X_i}{N}$$

$$SD = \left(\frac{\sum (X_i - M)^2}{N - 1} \right)^{1/2}$$

Alle Berechnungen wurden mit Hilfe elektronischer Datenverarbeitung auf einem IBM-kompatiblen Personalcomputer unter Microsoft Windows XP und der Tabellenkalkulation Excel für Windows XP (Microsoft, Redmond, USA) durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm INSTAT, Version 3 der Firma Graph Pad, Vermont, USA.

Die stochastische Signifikanz oder Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mittels einer Kontingenztafel (contingency table) überprüft. Es erfolgte der *Chi-square* Test mit einer Berechnung des Risikoverhältnisses (Odds Ratio), um retrospektive Fall-Kontroll-Studien zu analysieren. Unterschiede bei einem p-Wert < 0,05 wurden als signifikant angesehen, Unterschiede bei einem p-Wert < 0,001 wurden als hoch signifikant angesehen.

Odds Ratio ist ein Begriff der deskriptiven Statistik. In der Statistik verwendet man die sogenannte Odds Ratio (Verhältnis von Odds; Chancen-Verhältnis) um den Unterschied zweier Odds zu bewerten und damit Aussagen über die Stärke von Zusammenhängen zu machen.

Eine Odds Ratio von

- genau 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied in den Odds gibt,
- ist die Odds Ratio >1, sind die Odds der ersten Gruppe größer,
- ist sie <1, sind sie kleiner als die der zweiten Gruppe.

3. Ergebnisse

Im Zeitraum von 1992 bis 2004 wurden 249 Transplantationen an 218 Patienten durchgeführt. Somit wurden 28 Patienten re- und drei Patienten re-retransplantiert.

Die in die Statistik eingeschlossenen Patientenzahl verringerte sich insgesamt auf 155 Patienten, da 45 Patienten innerhalb des ersten Jahres verstarben (entsprechen 20,6% und einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 79,4%), 20 Retransplantationen im ersten Jahr durchgeführt wurden und zusätzlich 29 Patienten in eine andere Transplantationsambulanz wechselten bzw. aufgrund von unvollständigen Daten keine Auswertung erfolgen konnte.

Von den 155 Patienten gab es vier Patienten, die nach Ablauf eines Jahres eine Retransplantation erhielten und einen Patienten, der re-retransplantiert wurde.

Diese sechs Fälle wurden in der allgemeinen statistischen Auswertung nicht berücksichtigt, da sich der Krankheitsverlauf und insbesondere die Immunsuppression durch eine zweite bzw. dritte Transplantation wesentlich unterscheidet und zum anderen diese Patienten aus dem Zeitfenster der einjährigen Nachbeobachtung herausfallen. Sie wurden als Subgruppe ans Ende einer jeden Auswertung angehängt. Hier wurden die Patienten in fünf Fällen mit CyA- und einmal mit FK 506 zur Immunsuppression behandelt. Vier Mal wurde mit Imurek[®] behandelt.

Von den im Zeitraum von 1992 bis 2004 durchgeführten orthotopen Lebertransplantationen wurden postoperativ 95 Patienten mit Cyclosporin A (Sandimmun Optoral[®]) und weitere 60 Patienten unter Verwendung von FK 506 (Tacrolimus[®]) immunsupprimiert.

Aufgrund von Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen wurden im Laufe der ersten zwölf postoperativen Monate 21 Patienten von Cyclosporin A auf FK 506 und 12 Patienten von FK 506 auf Cyclosporin A umgestellt.

48 Patienten wurden initial mit Azathioprin (Imurek[®]) therapiert. Weiterhin wurden 19 Patienten mit Mycophenolat-Mofetil (CellCept[®]) therapiert.

Alle Patienten wurden zusätzlich mit Steroiden behandelt.

3.1 Abstoßungen

Bei 29% der Patienten (n=45) kam es innerhalb des ersten Jahres nach OLTx zu einer akuten Abstoßungsreaktion des Transplantats und bei 11,6% der Patienten (n=18) zu einer chronischen Abstoßungsreaktion, die nicht mehr durch eine Steroid-Stoßtherapie erfolgreich behandelt werden konnte.

Von diesen 18 Patienten mit einer chronischen Abstoßungsreaktion zeigten 13 Patienten zuvor schon eine akute Abstoßung des transplantierten Organes. Fünf Patienten entwickelten im Verlauf des untersuchten Jahres eine chronische Abstoßungsreaktion ohne zuvor ein akute Abstoßung erlitten zu haben (CyA-Th: n=4 vs. FK 506-Th: n=1).

Von den 95 Patienten, deren Behandlung mit der CyA-Therapie durchgeführt wurde, kam es bei 31,6% der Patienten (n=30) zu einer akuten Abstoßungsreaktion.

Von den 60 mit FK 506 behandelten Patienten kam es bei 25% (n=15) zu einer akuten Abstoßungsreaktion.

Chronische Abstoßungen im Zeitraum eines Jahres traten bei Patienten, die nach dem CyA-Therapieregime behandelt wurden, mit einer Häufigkeit von 11,6%, bei Patienten, die nach dem FK 506-Therapieregime behandelt wurden, mit einer Häufigkeit von 11,7% auf (CyA-Th: n = 11 vs. FK 506-Th: n=7).

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit CyA- und FK 506-behandelten Patienten bei akuten ($p=0,4856$) und chronischen ($p=0,9661$) Abstoßungsreaktionen. Die Odds Ratio, also die Chance, eine akute Abstoßungsreaktion zu erleiden, war bei den Patienten, die CyA eingenommen haben, 1,4-fach höher (OR: 1,385 bei 95% Confidence Interval: 0,6691 – 2,865) als bei den Patienten, die FK 506 eingenommen haben. Die Odds Ratio für die chronische Abstoßungsreaktion beträgt 1,0. Es gibt keinen Unterschied zwischen den beiden Therapien (OR: 0,9915 bei 95% Confidence Interval: 0,3617 - 2,718).

Tabelle 7: Auftreten akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr nach OLTx

	Patienten ges.	akute Abstoßungsreaktion	Chronische Abstoßungsreaktion	akute Abstoßungsreaktion - %	Chronische Abstoßungsreaktion - %
Patienten	155	45	18	29	11,6
CyA-Therapie	95	30	11	31,6	11,6
FK 506-Therapie	60	15	7	25	11,7

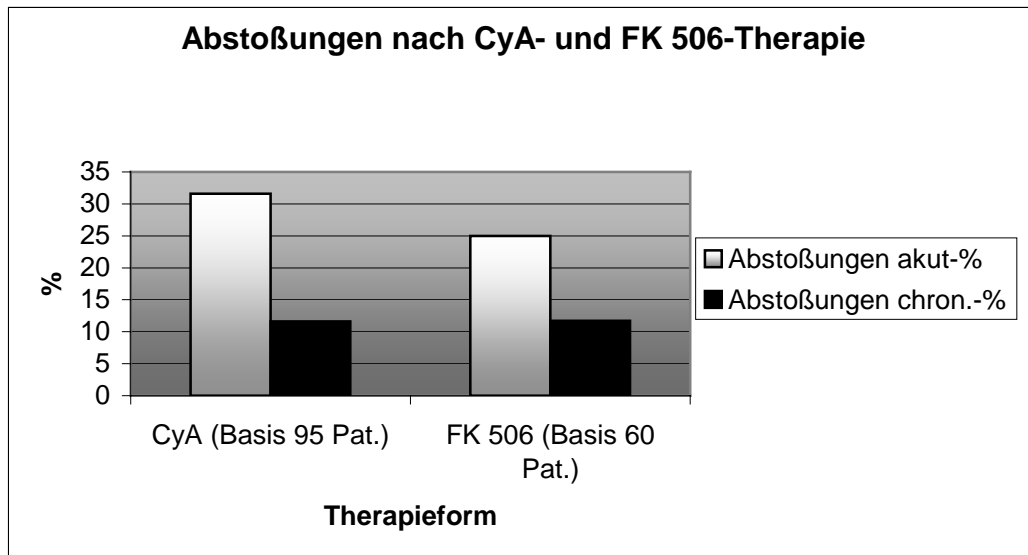


Abbildung 7: Akute und chronische Abstoßung nach CyA- und FK 506-Therapie

Bei den sechs retransplantierten Patienten kam es zu zwei weiteren chronischen Abstoßungsreaktionen. Akute Abstoßungsreaktionen traten nicht auf.

3.2 Nierenfunktionseinschränkung

Der Mittelwert der präoperativen Kreatininkonzentration bei dem untersuchten Patientenkollektiv im Serum betrug $1,22 \pm 0,94$ mg/dl und der Harnstoffkonzentration $42,26 \pm 38,9$ mg/dl.

Von den insgesamt 155 Patienten wiesen 120 Patienten präoperativ keine Nierenfunktionseinschränkung auf. Es bestand bereits schon vor der Transplantation bei 35 Patienten (22,5%) eine Nierenfunktionseinschränkung, von denen 15 (42,9%) ein hepatorenales Syndrom aufwiesen.

Ein Jahr nach Transplantation erhöhte sich der Anteil der Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (Krea $>1,4$ mg/dl) auf 50,3% (n=78). Neu trat eine Nierenfunktionseinschränkung bei 36% der Patienten (n=43) auf.

Die Analyse dieser Patienten ohne präoperative Funktionseinschränkung ergibt folgendes Bild:

Eine neu entstandene Nierenfunktionseinschränkung trat in der 69 Personen umfassenden CyA-Therapiegruppe bei 25 Patienten auf (36%). Von 51 Patienten, die zur FK 506-Therapiegruppe gehörten, wurde der Befund bei 18 Patienten (35%) erhoben. Signifikanzen ergaben sich zwischen den beiden Therapiegruppen nicht ($p=0,9157$). Die Odds Ratio beim

Vergleich dieser beiden Subgruppen ist 1,0, damit sind diese Therapien im Bezug auf die Niereninsuffizienz in unserem Kollektiv nicht unterschiedlich zu bewerten (OR: 1,042 bei 95% Confidence Interval: 0,4893 – 2,218).

Der relative Anteil der durch die Immunsuppression (CyA-/FK 506-Therapie) ausgelöste Nierenfunktionseinschränkung in unserem Patientenkollektiv war somit gleich.

Alle 15 Patienten mit einem hepatorenenalen Syndrom blieben im Verlauf des Jahres in der Niereninsuffizienz. 13 der 15 Patienten mit HRS waren präoperativ dialysepflichtig und blieben es postoperativ auch.

Tabelle 8: Verteilung der Nierenfunktionseinschränkung vor und nach OLTx

	Hepatorenales Syndrom vor OLTx	Nierenfunktions- einschränkung vor OLTx	Nierenfunktions- einschränkung neu nach OLTx	Nierenfunktions- einschränkung nach OLTx gesamt
Patienten	15	35	43	78
CyA-Therapie		26	25	51
FK 506-Therapie		9	18	27

Tabelle 9: Anteil der neu, innerhalb eines Jahres aufgetretenen

Nierenfunktionseinschränkung bezogen auf CyA-Th und FK 506-Th nach OLTx

	Anzahl der Patienten ohne eine präoperative Nierenfunktionseinschränkung	Neu aufgetretene Nierenfunktionseinschränkung nach OLTx innerhalb eines Jahres	Neu aufgetretene Nierenfunktionseinschränkung nach OLTx innerhalb eines Jahres - in %
Patienten	120	43	36%
CyA-Therapie	69	25	36%
FK 506-Therapie	51	18	35%

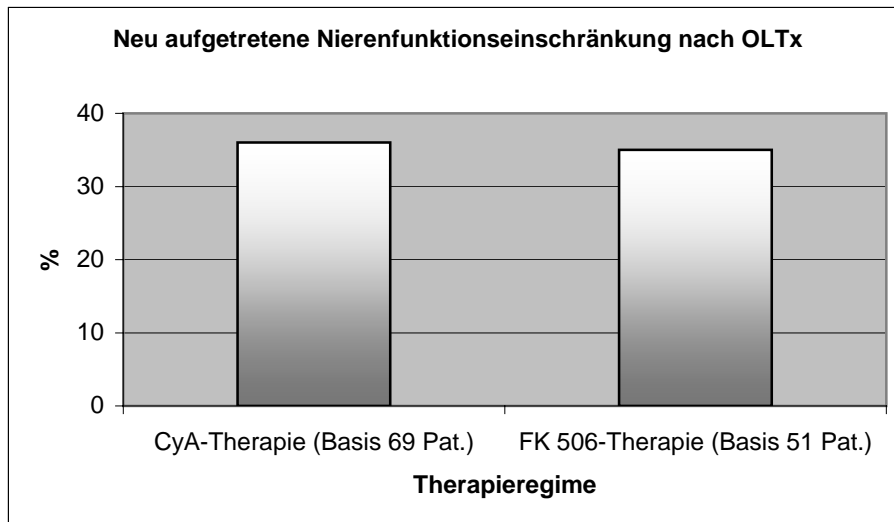


Abbildung 8: Neu aufgetretene Nierenfunktionseinschränkung nach OLTx innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit vom Therapieregime in %

Aus der Gruppe der Retransplantierten bestand in sechs Fällen eine eingeschränkte Nierenfunktion vor der Transplantation. Alle Patienten hatten auch nach der Transplantation eine Nierenfunktioseinschränkung (CyA-Th = 5 vs. FK 506-Th = 1).

3.3 Dialyse

Insgesamt wurden 37 Patienten (23,9%) im Zeitraum kurz vor, während oder bis ein Jahr post transplantationem dialysiert.

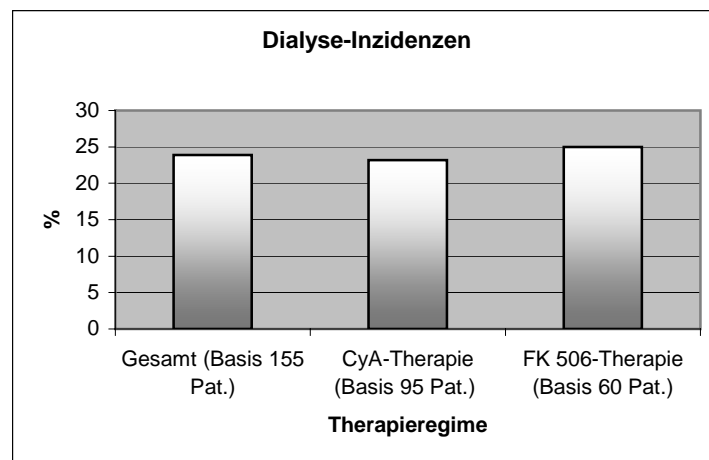
Von diesen 37 Patienten wurden 24,3% (n=9) über einen Zeitraum kleiner als sieben Tage, 72,9% (n=27) über einen Zeitraum größer als sieben Tage, 37,8% (n=14) über einen Zeitraum kleiner als 14 Tage und 59,5% (n=22) über einen Zeitraum größer als 14 Tage dialysiert (9<7d,27>7d;14<14d,22>14d).

Unter dem CyA-Therapieregime (n=95 Patienten) musste in 23,2% (n=22) und unter dem FK 506-Therapieregime (n=60 Patienten) in 25% (n=15) der Fälle dialysiert werden. Signifikanzen ergaben sich nicht (p=0,9453).

Die Odds Ratio sowie das relative Risiko für die beiden immunsuppressiven Therapien ist 0,9 (OR: 0,9041 bei 95% Confidence Interval: 0,4252 – 1,922). Damit sind die beiden Therapien nicht unterschiedlich im Bezug auf das Risiko einer postoperativen Dialyse.

Tabelle 10: Notwendigkeit einer Dialysetherapie in Abhängigkeit des Therapieregimes

	Dialyse kurz vor, während oder nach OLTx	Dialyse kurz vor, während oder nach OLTx - in %
Patienten	37	23,9
CyA-Therapie	22	23,2
FK 506-Therapie	15	25

**Abbildung 9:** Dialyse-Inzidenzen nach CyA- und FK 506-Therapie

Im Falle der retransplantierten Patienten musste in fünf Fällen eine Dialysetherapie durchgeführt werden (CyA-Th: n= 4 vs. FK 506-Th: n=1).

3.4 Arterielle Hypertonie

Von den 155 beobachteten Patienten hatten 122 Patienten vor der Lebertransplantation keine arterielle Hypertonie.

33 Patienten hatten bereits vor der orthotopen Lebertransplantation (OLTx) einen arteriellen Hypertonus. 46 Patienten entwickelten nach der OLTx neu eine arterielle Hypertonie. Dies entspricht einem Prozentsatz von 38%.

Es zeigte sich, dass die mit FK 506 behandelten Patienten im Laufe des ersten Jahres nach OLTx zu 38% (n=19) neu einen arteriellen Hypertonus entwickelten und die mit Cyclosporin A behandelten Patienten nur zu 37,5% (n=27).

Signifikanzen konnten zwischen den beiden Therapiegruppen auch hier nicht festgestellt werden ($p=0,9553$). Die Odds Ratio dieser beiden Gruppen ist 1,0. Die Patienten beider Therapien besitzen also ein vergleichbares Risiko eine arterielle Hypertonie unter eben dieser immunsuppressiven Therapie zu bekommen (OR: 0,9789 bei 95% Confidence Interval: 0,4651 – 2,061).

Die Patienten, bei denen bereits vor der OLTx ein Hypertonus bestand, wurden seitens des Therapieregimes nicht weiter ausgewertet, da aufgrund der Aufzeichnungen nicht im Detail nachvollzogen werden konnte, inwieweit sich der bereits manifeste Hypertonus verschlechterte bzw. die anithypertensive Therapie intensiviert werden musste.

Tabelle 11: Verteilung der arteriellen Hypertonie vor und nach OLTx

	Hypertonus vor OLTx	Hypertonus neu nach OLTx	Hypertonus nach OLTx ges.
Patienten	33	46	79
CyA-Therapie	23	27	50
FK 506-Therapie	10	19	29

Tabelle 12: Anteil der neu, innerhalb eines Jahres aufgetretenen Hypertonie bezogen auf

CyA-Th und FK 506-Th nach OLTx

	Anzahl der Patienten ohne eine präoperative Hypertonie	Neu aufgetretene postoperative Hypertonie	Neu aufgetretene postoperative Hypertonie – in %
Patienten	122	46	38%
CyA-Therapie	72	27	37,5%
FK 506-Therapie	50	19	38%

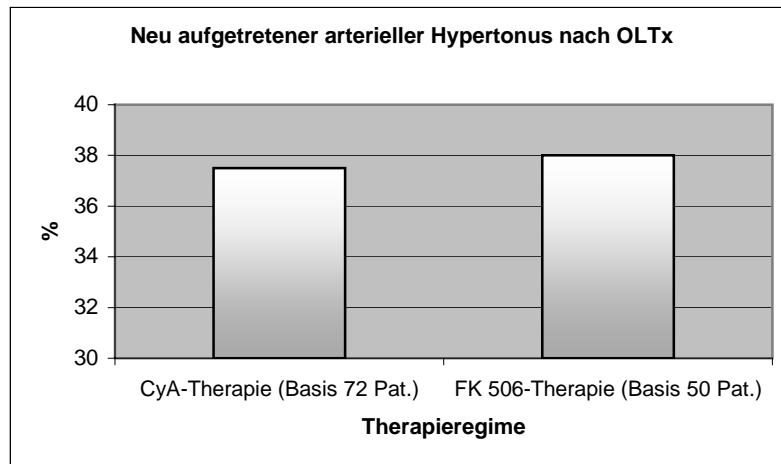


Abbildung 10: Neu aufgetretener arterieller Hypertonus nach OLTx innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit vom Therapieregime in %

Bei den sechs Retransplantierten hatten fünf präoperativ einen arteriellen Hypertonus, neu trat er in einem Fall nach der ReOLTx auf.

3.5 Post Transplant Diabetes mellitus (PTDM)

Von 155 Patienten wurde innerhalb eines Jahres nach der Lebertransplantation bei 74 Patienten ein „Post Transplant Diabetes mellitus“ (PTDM) diagnostiziert. Bei 39 Patienten lag bereits vor der Lebertransplantation ein Diabetes mellitus vor.

Demzufolge trat bei 35 Patienten (30%) der PTDM neu auf.

25% (n=18) der Patienten, die nach dem CyA-Therapieregime behandelt wurden, entwickelten nach orthotoper Lebertransplantation neu einen PTDM.

39% der Patienten (n=17) mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus, die nach dem FK 506-Therapieregime behandelt wurden, entwickelten nach OLTx einen PTDM.

Unter FK 506-Therapie (39%) wiesen also mehr Patienten eine neue diabetogene Stoffwechsellage auf als unter Cyclosporin A-Therapie (25%).

Signifikanzen konnten zwischen den beiden Therapiegruppen wiederum nicht festgestellt werden ($p=0,1789$). Die Odds Ratio beträgt hier 0,5. Das Risiko an einem PTDM zu erkranken (OR: 0,5294 bei 95% Confidence Interval: 0,2359 – 1,188), ist somit bei den mit CyA behandelten Patienten 0,5-fach geringer als für die Patienten, die mit FK 506 behandelt wurden.

Analog der arteriellen Hypertonie wurden die Patienten, bei denen bereits vor der OLTx ein Diabetes mellitus bestand, seitens des Therapieregimes nicht weiter ausgewertet, da aufgrund der Aufzeichnungen nicht im Detail nachvollzogen werden konnte, ob sich die Stoffwechsellage verschlechtert hat bzw. die anitdiabetische Therapie intensiviert werden musste.

Tabelle 13: Verteilung des Diabetes mellitus vor und nach der OLTx

	Diabetes mellitus vor OLTx	PTDM neu nach OLTx	Diabetes mellitus nach OLTx gesamt
Patienten	39	35	74 (48%)
CyA-Therapie	23	18	41 (43%)
FK 506-Therapie	16	17	33 (55%)

Tabelle 14: Anteil des neu, innerhalb eines Jahres aufgetretenen PTDM bezogen auf das Therapieregime nach OLTx

	Anzahl der Patienten ohne einen präoperativen Diabetes mellitus	PTDM neu innerhalb eines Jahres	PTDM neu innerhalb eines Jahres - in %
Patienten	116	35	30%
CyA-Therapie	72	18	25%
FK 506-Therapie	44	17	39%

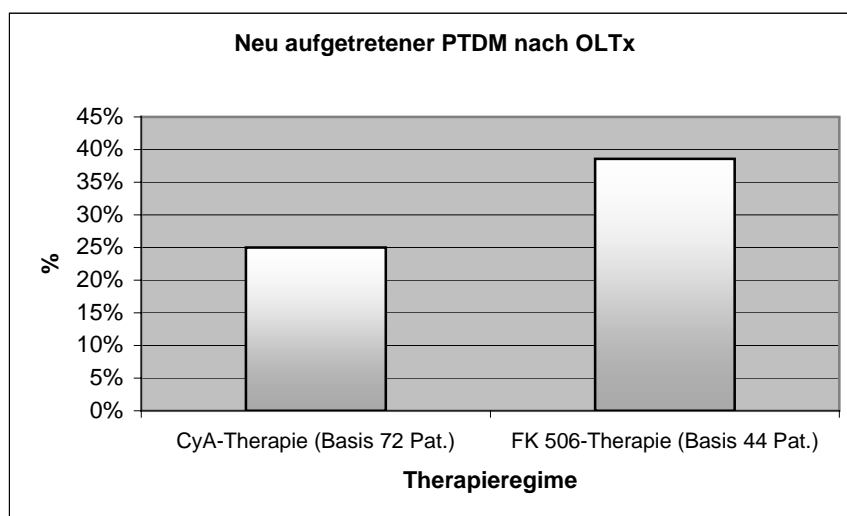


Abbildung 11: Neu aufgetretener PTDM innerhalb des ersten postoperativen Jahres in %

Von den sechs retransplantierten Patienten bestand vor der OLTx bei zwei Patienten ein Diabetes mellitus, neu trat er in einem Fall auf.

3.6 Neurologische / Psychiatrische Komplikationen

Im Zeitraum eines Jahres nach OLTx traten neurologische Komplikationen insgesamt bei 43,8% der Patienten (n=68) auf, wobei 17,4% der Patienten (n=27) bereits präoperativ neurologische Auffälligkeiten zeigten.

Neurologische Komplikationen nach OLTx innerhalb eines Jahres traten neu bei 32% der Patienten (n=41) auf. Im Bezug auf das Therapieregime konnte gezeigt werden, dass bei CyA-Therapie 29% der Patienten (n=23) und bei FK 506-Therapie 36% der Patienten (n=18) neu neurologische oder psychiatrische Erkrankungen auftraten.

Es konnten keine Signifikanzen zwischen den beiden Therapiegruppen festgestellt werden ($p=0,5644$). Die Chance für neurologische/psychiatrische Komplikationen (OR: 0,7434 bei 95% Confidence Interval: 0,3493 – 1,582) war für die mit CyA behandelten Patienten 0,7-fach geringer als für die Patienten, die mit FK 506 behandelt wurden.

Tabelle 15: Arten der neurologischen Komplikationen

Neurologische Komplikationen	Symptome	Anzahl Pat.	Anteil in %
Leicht	Angstzustände	6	9
	Durchgangssyndrom	6	9
	Nervosität	6	9
	Agitiertheit	3	4
	Verwirrtheit	5	7
	Tremor	12	18
	Muskelkontraktionen, -krämpfe, Spastik	8	12
	Parästhesien	9	13
	Schlafstörungen	6	9
	Polyneuropathien	11	16
	Halluzinationen	3	4
	Arthralgien	6	9
	Empfindungsstörungen der Sinnesorgane	6	9
Schwer	posttraumatische Belastungsstörung	1	2
	postoperative Enzephalopathie	2	3
	Borderline Persönlichkeitsstörung	1	2
	hirnorganisches Psychsyndrom	7	10
	Krampfanfälle	9	13
	Depressionen	14	21

Hierbei sind Mehrfachnennungen möglich.

Tabelle 16: Verteilung der neurologisch-psychiatrischen Komplikationen vor und nach OLTx

	Neurologisch-psychiatrische Komplikationen vor OLTx	Neurologisch-psychiatrische Komplikationen neu nach OLTx	Neurologisch-psychiatrische Komplikationen nach OLTx gesamt
Patienten	27	41	68
CyA-Therapie	17	23	40
FK 506-Therapie	10	18	28

Tabelle 17: Anteil der neu, innerhalb eines Jahres aufgetretenen neurologisch-psychiatrischen Komplikationen bezogen auf das Therapieregime nach OLTx

	Anzahl der Patienten präoperativ ohne neurologisch-psychiatrische Komplikationen	Neurologisch-psychiatrische Komplikationen neu innerhalb eines Jahres	Neurologisch-psychiatrische Komplikationen neu innerhalb eines Jahres - in %
Patienten	128	41	32
CyA-Therapie	78	23	29
FK 506-Therapie	50	18	36

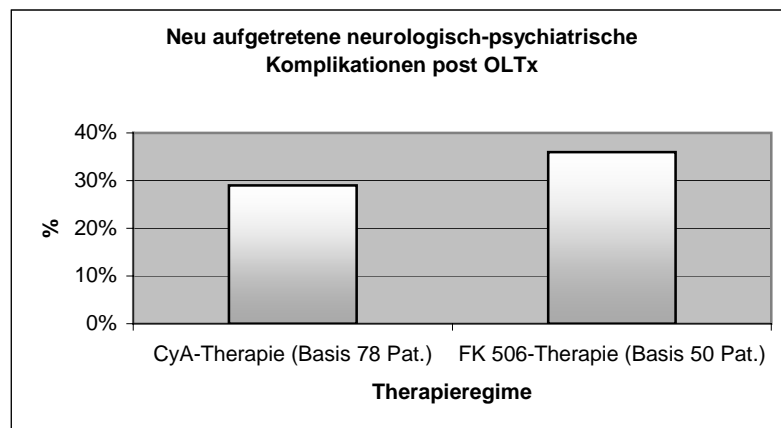


Abbildung 11: Neu aufgetretene neurologisch-psychiatrische Komplikationen innerhalb des ersten postoperativen Jahres in %

Nach einer von sechs Retransplantationen entstand post ReOLTx neu eine neurologische Komplikation. Dieser Patient wurde mit CyA und Steroiden behandelt.

3.7 Zusammenhang zwischen der Mortalität und der Child-Pugh Einteilung

Betrachten wir die Todesfälle nach OLTx, so sehen wir, wie zu erwarten war, dass die Patienten mit höherem präoperativen Child-Pugh Stadium auch eine erhöhte Mortalität aufweisen.

Tabelle 18: Abhängigkeit der Mortalität von der Child-Pugh Einteilung

	Child A	Child B	Child C	ALV
Verstorben innerhalb des ersten Jahres post OLTx- Anzahl der Patienten	2	14	18	11
Verstorben innerhalb des ersten Jahres post OLTx- Anteil in %	4%	31%	41%	24%

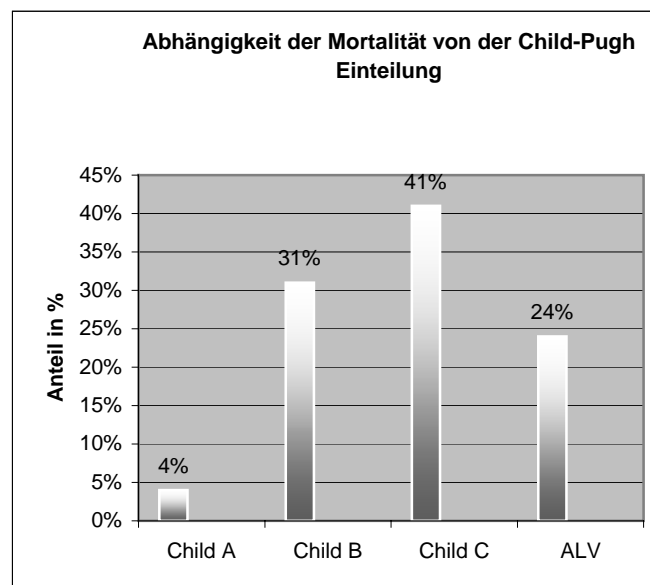


Abbildung 12: Abhängigkeit der Mortalität von der Child-Pugh Einteilung innerhalb des Untersuchungszeitraums von einem Jahr

3.8 Zusammenhang zwischen der Mortalität und den Komorbiditäten nach OLTx

Betrachten wir ebenfalls die Mortalität des Patientenguts in Abhängigkeit zur Nierenfunktionseinschränkung, zum arteriellen Hypertonus und zum PTDM isoliert oder in Kombination, so zeigt sich, dass die Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung oder einem Diabetes mellitus isoliert und besonders in der Kombination ein hohes Mortalitätsrisiko

aufwiesen, währenddessen ein erhöhter Blutdruck (isoliert oder in Kombination) keinen eindeutigen Einfluss auf die Mortalität hatte.

Tabelle 19: Anteil der Komorbiditäten der innerhalb eines Jahres verstorbenen, 45 lebertransplantierten Patienten

Verstorben mit:	Anzahl	%
NFE+PTDM+AH	11	24%
NFE+PTDM	12	27%
NFE+AH	2	4%
PTDM+AH	0	0%
AH	1	2%
PTDM	4	8%
NFE	5	11%
ohne Erkrankung	10	22%

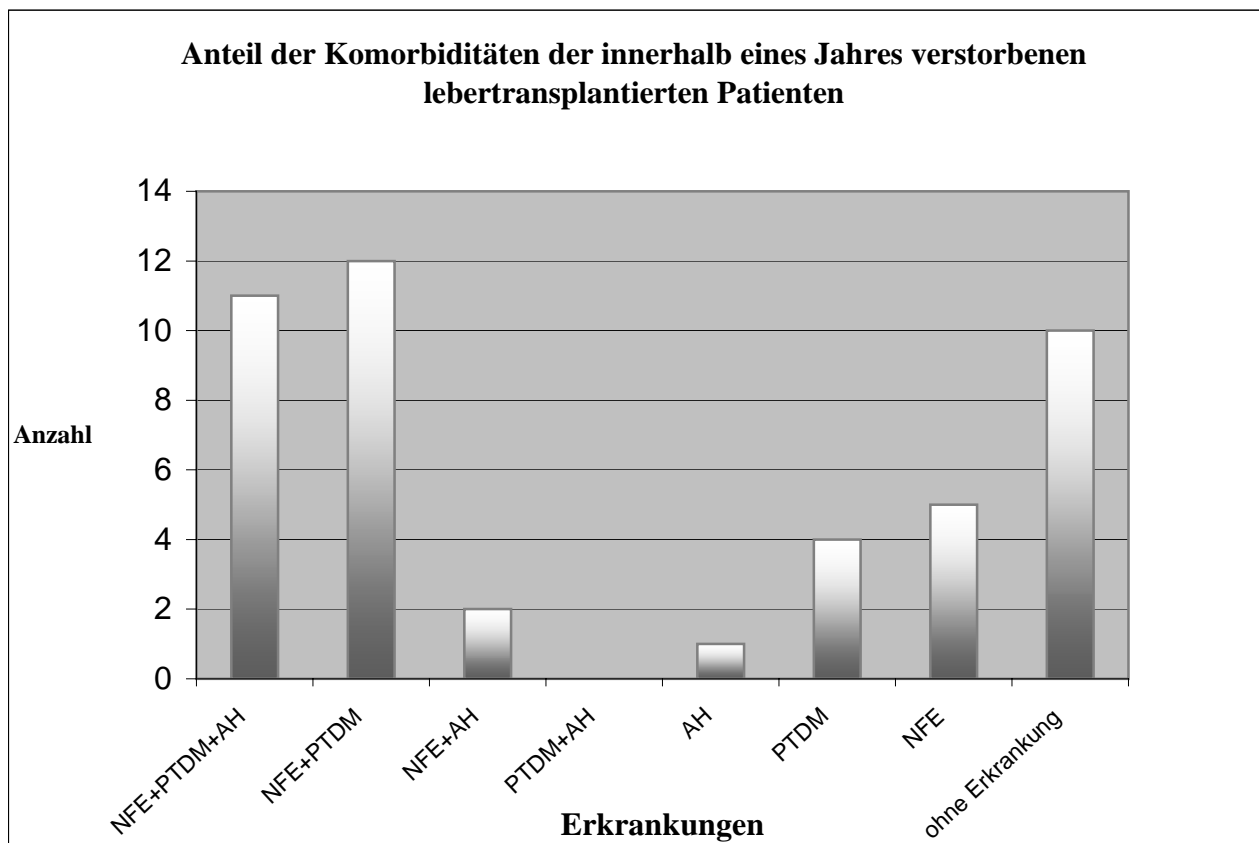


Abbildung 13: Anteil der Komorbiditäten der innerhalb eines Jahres verstorbenen, 45 lebertransplantierten Patienten

NFE = Nierenfunktionseinschränkung

PTDM = Post Transplant Diabetes Mellitus

AH = Arterielle Hypertonie

Tabelle 20: Übersicht über verschiedene Laborparameter und Blutdruck-Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten

	Prä Op	1Monat	6 Monat	12 Monat
Blutzucker (mg/dL)	109±37,7	107±51,1	99,1±29,9	100,7±30,2
BD (mmHg)	121±21,4 71±11,1	130±16,7 80±10,2	132±19,2 82±12,2	135±18,5 82±11,2
Kreatinin (mg/dL)	1,22±0,94	1,37±2,5	1,2±0,51	1,31±0,55
Harnstoff (mg/dL)	42,26±38,9	49,5±32,7	52,6±28,9	51,42±26,76
CyA-Dosierung (mg)		330,8±160,7	247,11±86,86	196,4±62,7
CyA-Spiegel (ng/ml)		225,61±236,9	163,3±109,75	150,7±113,3
FK-Dosierung (mg)		8,19±2,92	6,91±3,13	6,02±3,9
FK-Spiegel (ng/ml)		9,53±3,36	8,94±2,72	9,75±4,16
Kortison (mg)		21,75±6,7	8,45±4,7	5,72±3,48

3.9 Einsatz und Einfluss von Mycophenolat-Mofetil (MMF)

Auch in unserem Patientenkollektiv wurde bei einem geringen Teil der Patienten eine zusätzliche immunsuppressive Therapie mit MMF durchgeführt.

19, entsprechend 12,3%, der 155 untersuchten Patienten wurden innerhalb des untersuchten Zeitraums von 12 Monaten zusätzlich mit MMF therapiert.

Gründe hierfür waren in erster Linie gehäuft aufgetretene Abstoßungsepisoden in den ersten postoperativen Monaten, als auch Komplikationen wie eine Nierenfunktionseinschränkung, ein PTDM und/oder eine arterielle Hypertonie, die als Folge der Basisimmunsuppression mit CyA und Steroiden oder mit FK 506 und Steroiden aufgetreten sind.

Vor MMF-Applikation entwickelten 10 dieser 19 Patienten eine Nierenfunktionsstörung, von denen sechs Patienten ebenfalls dialysiert werden mussten, 10 Patienten einen arteriellen Hypertonus und fünf Patienten einen PTDM. Eine oder sogar zwei akute Abstoßungsreaktionen traten bei sieben Patienten auf.

Da MMF bis auf wenige Ausnahmen bei den Patienten erst zwischen dem siebten und neunten postoperativen Monat eingesetzt wurde, unsere Arbeit jedoch nur einen Untersuchungszeitraum von 12 Monaten umfasst, lassen sich keine abschließenden Aussagen über den Einfluss der zusätzlichen immunsuppressiven Therapie mit MMF auf die zuvor genannten Krankheitsbilder machen. Die Dosierungen von CyA und Steroiden sowie von FK 506 und Steroiden wurde unter gleichzeitiger Gabe von MMF reduziert.

4. Diskussion

Für die vorliegende Arbeit wurden die Ergebnisse von orthotopen Lebertransplantationen im Transplantationszentrum Bonn, die in einem Zeitraum von 12 Jahren durchgeführt wurden, ausgewertet.

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, das Auftreten von Nierenfunktionseinschränkungen, arterieller Hypertonie, Post Transplant Diabetes Mellitus und neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen als Folge einer Langzeitimmunsuppression nach einer orthotopen Lebertransplantation zu analysieren.

Die Transplantationsstatistik zeigt eindeutig einen Rückgang der Letalität während und nach der akuten (ein Jahr) sowie der chronischen (fünf Jahre) Überlebensrate.

Von Neuhaus und Pfitzmann (2005) wurden bereits Ein-Jahres-Überlebensraten von über 90% und Fünf-Jahres-Überlebensraten von über 80% beschrieben.

Eurotransplant (ET) gibt eine Verbesserung der Ein-Jahres-Überlebensrate von 34% (vor 1985) auf 84% (ab 1999) und der Fünf-Jahres-Überlebensrate von 21% (vor 1985) auf 71% (ab 1999) an (Frühauf et al., 2002).

In dem in Bonn beobachteten Zeitraum von 1992 bis 2004 liegt die Ein-Jahres-Überlebensrate des Patientenkollektivs bei 79,4% und ist damit mit dem internationalen Standard vergleichbar.

Diese positive Entwicklung ist auf eine Verbesserung der Betreuung der Patienten in der Akutphase post operationem, eine Verbesserung der Therapie mit Immunsuppressiva und auf einen Rückgang der Abstoßungsreaktionen zurückzuführen.

Es zeigt sich jedoch auch, dass der Tod als Folge eines Leberversagens nach OLTx immer weniger häufig auftritt und somit die Mortalität der Patienten im Langzeitverlauf mehr auf Komorbiditäten, welche durch die jahrelange immunsuppressive Therapie verursacht werden, als auf Funktionsausfälle des Lebertransplantats zurückzuführen ist.

Betrachtet man in dem vorliegenden Patientengut die Komorbiditäten der innerhalb des ersten Jahres post OLTx verstorbenen 45 Patienten, so litten 78% bereits an einer Nierenfunktionseinschränkung, einem PTDM oder einem arteriellen Hypertonus einzeln oder in Kombination miteinander.

Ohne eines dieser drei Krankheitsbilder verstarben 22% (n=10) innerhalb des ersten Jahres postoperativ. Von diesen verstarben wiederum 80% (n=8) innerhalb der ersten beiden Wochen post OLTx. Folglich spielt hier die Langzeitimmunsuppression für die Todesursache

nach Lebertransplantation keine entscheidende Rolle. Gründe für den Tod sind hier nichtkontrollierbare Blutungen nach OLTx, ein postoperatives Herz-Kreislaufversagen, akute Transplantatabstoßungsreaktionen sowie eine primäre Nichtfunktion des Transplantats.

4.1 Abstoßungsreaktionen

Akute Abstoßungsreaktionen (bis 28 Tage nach OLTx) besitzen heute nicht mehr die Relevanz und sind durch eine zusätzliche Immunsuppression bzw. eine höhere Dosierung der Basisimmunsuppression in den meisten Fällen beherrschbar. Ihre Inzidenz ist abhängig von der verwendeten immunsuppressiven Therapie und variiert zwischen 20 und 70% (Neuberger, 1999).

Unter Cyclosporin A aufgetretene akute Abstoßungsreaktionen können durch alleinige Umstellung auf FK 506 therapiert werden (Hebert et al., 1999; McDiarmid et al., 1993; Platz et al., 1996). Milde Abstoßungen, die unter Tacrolimus[®] auftreten, können auch durch ein zeitweiliges Anheben der FK 506-Vollblutspiegel erfolgreich therapiert werden. Außerdem treten chronische Abstoßungen nach Umstellung auf FK 506 weniger häufig auf und werden aktuell in weniger als 5% aller Patienten (Neuberger, 1999), mit weiter rückläufiger Tendenz, beobachtet.

War eine Hepatitis B-Infektion oder eine äthyltoxische Leberzirrhose der Grund für eine OLTx, so war das Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen weniger häufig, als wenn cholestatische Erkrankungen wie eine primär sklerosierende Cholangitis und eine primäre biliäre Zirrhose der Grund für eine OLTx waren.

Die Inzidenz chronischer Abstoßungsreaktionen ist rückläufig. Einige Studien ergeben chronische Abstoßungsreaktionen von 4 bis 8%, in früheren Untersuchungen konnten Inzidenzen von 15 bis 20% beobachtet werden (Batts, 1999; Neuberger, 1999). Während genaue Gründe für den Rückgang chronischer Abstoßungsreaktionen noch nicht bekannt sind, beruft sich die Literatur darauf, dass sich die immunsuppressive Therapie ständig verbessert (Goddard und Adams, 2002; Garcia et al., 2000; Neuberger, 1999). Der größte Risikofaktor für eine chronische Abstoßungsreaktion ist eine bereits vorausgegangene akute Abstoßungsreaktion des Transplantats. Andere Risikofaktoren schließen die zuvor genannte primär sklerosierende Cholangitis und die primäre biliäre Zirrhose sowie eine autoimmune Hepatitis, eine Cytomegalie-Virus Infektion und eine zu niedrige Immunsuppression ein (Neuberger, 1999).

Bechstein WO et al. (1993) und Wiesner et al. (1991) beschreiben Inzidenzen zwischen 1,8% und 16,8%. Diese große Schwankungsbreite ist auf der einen Seite von der nicht ganz eindeutigen Definition chronischer Abstoßungsreaktionen und zum anderen von der primären Lebererkrankung und den entstandenen Komorbiditäten abhängig.

Häufig treten chronische Rejektionen innerhalb des ersten Jahres nach Lebertransplantation auf. Die chronische Abstoßungsreaktion kommt nach einer Leberretransplantation noch häufiger vor.

Die Gesamtabstoßungsrate unseres Patientenkollektivs betrug 41% (n=63), wobei die Patienten mit einer Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A eine höhere Abstoßungsrate 43,2% (n=41) aufwiesen als nach Immunsuppression mit FK 506 (37%; n=22).

Bei 45 lebertransplantierten Patienten kam es zu einer akuten Abstoßungsreaktion, wobei sie bei 32% nach Cyclosporin A-Therapie und bei 25% nach FK 506-Therapie auftrat.

Der Anteil chronischer Rejektionen lag mit 11,6% wesentlich geringer und entsprach in etwa der Inzidenz chronischer Rejektionen, wie sie in der Literatur beschrieben werden. In Abhängigkeit zur Basisimmunsuppression konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Abstoßungsraten (akut ($p=0,4856$) und chronisch ($p=0,9661$)) von CyA- und FK 506-behandelten Patienten festgestellt werden.

Da immunologische Reaktionen besonders häufig in der Frühphase nach der Lebertransplantation auftreten (ein Anteil von ca. 30% der Patienten weisen akute Rejektionen im ersten postoperativen Monat auf), stellt diese Phase eine besondere Herausforderung für die immunsuppressive Therapie dar (Neuberger, 1999).

4.2 Nierenfunktionseinschränkungen

Nierenfunktionseinschränkungen und Niereninsuffizienz spielen prä- und postoperativ eine große Rolle bei lebertransplantierten Patienten und sind einerseits mit einer hohen Morbidität und andererseits mit einer hohen Mortalität behaftet (Cohen et al., 2002; Fisher et al., 1998; Gines et al., 2003; Gonowa et al., 2001; Moreno et al., 2003).

Sie sind häufige Nebenwirkungen bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen. Die Literatur beschreibt eine postoperative Schädigung der renalen Funktion bei fast 73% der transplantierten Patienten (Lynn et al., 2001).

Andere Untersuchungen beziffern ein episodisches oder dauerhaftes Auftreten einer Nierenfunktionsstörung bzw. Niereninsuffizienz zwischen 50 und 90% der lebertransplantierten Patienten (Fisher et al., 1998; Lynn et al., 2001; Munoz et al., 2000).

Hierbei entwickelten 30 bis 40% der Patienten im Langzeitverlauf eine permanente Nierenfunktionseinschränkung (Gonwa et al., 2001; Pawarode et al., 2003) und bis zu 10% eine Dialysepflichtigkeit (Lynn et al., 2001; Paramesh et al., 2004).

Ein präoperativ aufgetretenes hepatorenales Syndrom (HRS) leberinsuffizienter Patienten stellt eine therapeutisch schwer zu beeinflussende schwere Komplikation dar (Gines et al., 2003; Kramer und Horl, 2002).

Einzigste kurative Maßnahme bei Patienten mit HRS ist die orthotopische Lebertransplantation.

Es existieren unterschiedliche Studienergebnisse, in denen sich die Nierenfunktion nach einer Lebertransplantation in Folge eines HRS verbesserte (Gonwa et al., 1991) wie auch verschlechterte (Lafayette et al., 1997).

Gonwa et al. (1991) zeigten, dass das Überleben von Patienten mit einem hepatorenalen Syndrom vor Transplantation nur geringfügig schlechter war als bei Patienten ohne ein hepatorenales Syndrom vor Transplantation. Lafayette et al. (1997) beobachteten, dass bei einer präoperativ eingeschränkten Nierenfunktion keine Verbesserung, eher eine Verschlechterung nach der Lebertransplantation folgt. Diese Patienten entwickeln signifikant häufiger postoperativ ein akutes Nierenversagen (Pawarode et al., 2003).

Dieses Ergebnis bestätigte sich auch in unserer Untersuchung. Alle 15 Patienten mit einem hepatorenalen Syndrom prä OLTx blieben im Verlauf des untersuchten Jahres in der Niereninsuffizienz.

Besteht vor der Lebertransplantation eine Nierenerkrankung ganz unabhängig von der Lebererkrankung, so wird es nach der Transplantation durch die postoperative, lebenslange Gabe von Immunsuppressiva höchstwahrscheinlich zu einer Progression der Nierenerkrankung kommen (Bilbao et al., 1998; Fisher et al., 1998; Platz et al., 1994; Wheatley et al., 1987).

In unserem Patientenkollektiv bestand präoperativ eine Nierenfunktionseinschränkung bei 35 Patienten (22,6%), von denen 15 ein hepatorenales Syndrom aufwiesen. Ein Jahr posttransplantationem erhöhte sich der Anteil der unter einer Nierenfunktionseinschränkung leidenden Patienten auf 78 (50,3%). Resultierend daraus folgte eine neu aufgetretene Nierenfunktionseinschränkung bei 43 Patienten (36%) innerhalb eines Jahres.

In unserem Patientenkollektiv entwickelten insgesamt 53% der mit CyA-therapierten Patienten und 45% der mit FK 506-therapierten Patienten eine Nierenfunktionseinschränkung. Signifikanzen ergaben sich zwischen den beiden Therapiegruppen nicht ($p=0,9157$).

Die Literatur beschreibt eine Nierenfunktionseinschränkung bei 20 bis 45% der mit FK 506 behandelten Patienten und 14 bis 41% der mit CyA behandelten Patienten (Plosker und Foster, 2000).

Die Rate der neu aufgetretenen Nierenfunktionseinschränkungen unseres Patientenkollektivs lag innerhalb eines Jahres ohne bereits präoperativ bekannte Nierenfunktionseinschränkung nach FK 506-Medikation bei 35% und nach CyA-Medikation bei 36%.

Insgesamt bestand kein entscheidender Unterschied zwischen den beiden Basisimmunsuppressiva CyA und FK 506.

Maßgeblich für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz ist, wie auch in der Literatur beschrieben, die nephrotoxische Wirkung der Calzineurininhibitoren Cyclosporin A und FK 506 (Gonwa et al., 2001; Mihatsch et al., 1998; Neau-Cransac et al., 2002).

Aufgrund dessen ist eine möglichst frühzeitige Dosisreduktion bzw. Verminderung der Vollblutspiegel eben dieser Calzineurininhibitoren, insbesondere bei Risikopatienten, anzustreben. Als Risikopatienten werden diejenigen betrachtet, die erstens präoperativ einen Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie und/oder eine Nierenfunktionseinschränkung aufweisen und alle Patienten, die nach Immunsuppression diese Erkrankungen entwickeln.

Dieser Anteil ist hoch. Gonwa et al. (2001) beschreiben das Entstehen einer arteriellen Hypertonie mit bis zu 80% bzw. das eines PTDM mit bis zu 25% post transplantationem.

Es konnte durch eine individuelle immunsuppressive Therapie unter Hinzunahme von MMF (Aw et al., 2001; Barkmann et al., 2000; Herrero et al., 1999; Pfitzmann et al., 2003; Schlitt et al., 2001) oder Sirolimus (Cotterell et al., 2002; Neuhaus et al., 2001; Trotter, 2003), die, wie in der Einleitung beschrieben, keine Nephrotoxizität aufweisen, eine deutliche Dosisreduktion erreicht werden. Die Nephrotoxizität von CyA und FK 506 konnte auf diese Weise erheblich gesenkt werden (Steward et al., 2001). Die Dosisreduktion und das Absetzen der immunsuppressiven Therapie mit CyA und FK 506 und eine Monotherapie mit MMF (Moreno et al., 2003; Neau-Cransac et al., 2002) oder Sirolimus (Cotterell et al., 2003; Trotter, 2003) wird in der Literatur diskutiert und immer häufiger durchgeführt.

Da ein totaler Verzicht auf eine Immunsuppression mit Calzineurininhibitoren zunächst nicht in Sicht ist, können Nierenfunktionsstörungen derzeit noch nicht gänzlich verhindert werden. Die Gefahr, dass es in den ersten sechs postoperativen Monaten zu Abstoßungsreaktionen kommt, ist sehr groß und nur durch eine alleinige Therapie mit MMF oder Sirolimus nicht zu beherrschen. Die einzige Möglichkeit, den Verlauf und das Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung bis zur Niereninsuffizienz zu minimieren, besteht darin, entsprechende intensivmedizinische und medikamentöse Maßnahmen im Frühverlauf sowie eine individuelle immunsuppressive Therapie mit MMF und Sirolimus durchzuführen (Barkman et al., 2000; Gonwa et al., 2001; Stewart et al., 2001; Trotter, 2003).

In unserem Patientenkollektiv wurde MMF eingesetzt, weil es unter der gewöhnlichen Basisimmunsuppression zu Nierenfunktionseinschränkungen sowie den weiter oben genannten Erkrankungen kam. Es kann keine Aussage über den Einfluss der zusätzlichen immunsuppressiven Therapie mit MMF auf diese genannten Krankheiten gemacht werden, da MMF erst zwischen dem siebten und neunten postoperativen Monat eingesetzt wurde, unsere Arbeit jedoch nur einen Untersuchungszeitraum von 12 Monaten umfasste. Deutlich ist aber, dass die Basisimmunsuppressivagabe mit der Gabe von MMF reduziert wurde.

Verschiedene Studien haben aufgezeigt, dass die Nebenwirkungen wie die CNI induzierte Nephrotoxizität und Hypertension abnehmen, wenn die Gabe von CNI reduziert wird und durch MMF ersetzt wird. MMF ist ein potentes und sicheres Immunsuppressivum, welches beim Ersatz von Calzineurininhibitoren bei lebertransplantierten Patienten mit renaler Dysfunktion nicht nur die Nierenfunktion sondern ebenfalls alle CNI assoziierten Nebenwirkungen wie zum Beispiel die Hypertension verbessert. Zusätzlich ist das Risiko für Abstoßungsreaktionen geringer (Klupp et al., 2005; Manzia et al., 2005; Moreno et al., 2003).

MMF erhöht somit die Effektivität der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation und stellt mittlerweile eine etablierte Alternative zu den Calzineurininhibitoren CyA und FK 506 dar (Klupp et al., 2005).

Sirolimus alleine oder in Kombination mit Calzineurininhibitoren scheint ebenfalls eine effektive immunsuppressive Therapie nach orthotoper Lebertransplantation zu sein. Für den zukünftigen Einsatz wird in weiterführenden Studien die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil von Sirolimus bei lebertransplantierten Patienten analysiert (Zaghla et al., 2006).

Monoklonale Interleukin-2-Antikörper haben ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil und weisen eine gute Verträglichkeit auf. Sie wirken nicht nephrotoxisch, d.h. sie haben keinen direkten Einfluss auf die Nierenfunktion nach Lebertransplantation.

Interleukin-2-Antikörper können einen effektiven Schutz gegen Abstoßungsreaktionen in den ersten kritischen Wochen und Monaten nach Transplantation bieten (Nashan, 2005). Pfitzmann und Hummel (2001) zeigten, dass in den ersten sechs postoperativen Monaten die Inzidenz für akute Abstoßungsreaktionen um bis zu 40% reduziert werden konnte. Durch den Einsatz von IL-2-Ak können die Calzineurininhibitoren niedriger dosiert werden, auf Steroide kann gegebenenfalls ganz verzichtet werden. Somit können die Nebenwirkungen der CNI und der Steroide von Beginn an und im Verlauf der weiteren immunsuppressiven Therapie verringert werden (Liu et al., 2004; Ramirez und Marino, 2007).

4.3 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie bildet einen Risikofaktor für verschiedene Morbiditäten und Komorbiditäten, vor allem aber kardiovaskulärer Erkrankungen, deren Inzidenz massiv durch eine orthotope Lebertransplantation beeinflusst wird (Munoz et al., 2000; Neal et al., 2004; Reich et al., 1998; Textor et al., 1995, 2000).

Das dieser Studie zugrunde liegende Patientenkollektiv zeigte eine Hypertonieinzidenz von 51% ein Jahr nach Lebertransplantation. Vor OLTx bestand bei 21,3% ein arterieller Hypertonus.

Die Literatur zeigt Inzidenzen einer arteriellen Hypertonie, die die präoperativen Raten hypertoner Patienten bei weitem übertrifft. Es ist hier von Hypertonieinzidenzen von 30 bis 100% nach Lebertransplantation die Rede (Gonwa et al, 2001; Neal et al., 2004; Taler et al., 1999; Textor et al., 1995).

Die hohen Hypertoniezahlen als Folge einer Organtransplantation sind ursächlich der Immunsuppression, aber insbesondere den Calzineurininhibitoren CyA und FK 506, anzulasten (Taler et al., 1999; Textor et al., 2000).

Dosisabhängig kommt es, wie schon in der Einleitung erwähnt, über zentrale Pathomechanismen einer renalen Vasokonstriktion und einer verminderten Natriumausscheidung zur Blutdruckerhöhung (Neal et al., 2001; Taler et al., 1999).

Taler et al. (1999) und Textor et al. (1993) zeigten, dass sich FK 506 in einer weniger ausgeprägten systemischen Vasokonstriktion und Hypertension von CyA unterscheidet, somit die hypertensiven Nebeneffekte von CyA stärker ausgeprägt sind als die von FK 506. Die

CyA-assoziierte Hypertonie liegt bei 39 bis 56% der transplantierten Patienten, die FK 506 assoziierte Hypertension bei 35 bis 50% aller Transplantierten (Plosker und Foster, 2000).

Vergleicht man die Inzidenzen der nach OLTx entstandenen Hypertonie lebertransplantierter Patienten unserer Arbeit mit denen der Literatur, so lassen sich nur geringe Unterschiede feststellen. Während 38% unserer Patienten postoperativ nach FK 506-Therapie eine arterielle Hypertonie entwickelten, spricht die Literatur, wie schon zuvor erwähnt, von einer FK 506-assoziierten Hypertonie von 35 bis 50%. Für die CyA-assoziierte Hypertension werden von Plosker und Foster (2000) Inzidenzen von 39 bis 56% genannt. Unsere CyA-bedingte Hypertonie ist geringfügig niedriger und liegt bei 37,5%.

Signifikanzen konnten in unserer Untersuchung zwischen den beiden Therapiegruppen nicht festgestellt werden ($p=0,9553$).

Es besteht somit bei Therapie mit CyA und FK 506 ein vergleichbares Risiko, eine arterielle Hypertonie zu bekommen.

Bei der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie nach OLTx darf die Glukokortikoidmedikation ebenfalls nicht unbeachtet bleiben. Eine Kombination der Steroide mit den Calzineurininhibitoren, wie es bei jedem unserer Patienten als Standardtherapie eingesetzt wurde, kann zu Hypertensionen führen (Taler et al., 1999).

Eine Verminderung der Hypertonieinzidenz kann (Taler et al., 1999; Neal et al., 2001) durch eine systematische Senkung der Dosis oder das vollständige Absetzen der Glukokortikoide im Verlauf post OLTx beobachtet werden. In Kombination hierzu sollte, da ein Verzicht der Basisimmunsuppressiva noch nicht möglich ist, eine individuell angepasste sowie eine möglichst niedrig dosierte Immunsuppression gewählt werden.

Beim Auftreten schwerer Hypertonien kann als Therapie der Wahl (als weitere Option) bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion die Umstellung der Immunsuppression von CyA auf FK 506 erfolgen (Neal et al., 2001).

4.4 Post Transplant Diabetes Mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine häufige Komplikation nach Lebertransplantation, dessen Bedeutung als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen (Johnsten et al., 2002; Yoo und Thuluvath, 2002), wie auch renaler und zerebraler Erkrankungen (Chilcott et al., 2001;

Viberti, 2001) durch die langfristige Lebensperspektive gestiegen ist (Abbasoglu et al., 1997; John und Thuluvath, 2002; Munoz et al., 2000; Reuben, 2001).

Im Verlauf nach Lebertransplantation wird über Inzidenzen des PTDM von 2 bis 50% berichtet (Montori et al., 2002). Diese extreme Spannbreite offenbart, dass es Einflussfaktoren geben muss, die das Risiko für die Neuentwicklung eines PTDM stark beeinflussen. Das bedeutet, dass die Inzidenzraten auch abhängig von der Definition des Blutzuckerspiegels und der Untersuchungsdauer der jeweiligen Studie sind. Reisaeter und Hartmann (2001) sprechen von PTDM-Inzidenzraten von 33%.

John und Thuluvath (2002) untersuchten 492 lebertransplantierte Patienten zwischen 1986 und 2000. Sie definierten den PTDM als postoperativ aufgetretene, persistierende, 12 Monate oder länger andauernde Hyperglykämie, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin zur Regulierung der Blutglukose behandelt werden musste. Patienten, die innerhalb von 12 Monaten wieder normale Blutglukosewerte aufwiesen, wurden nicht in den Ergebnissen der Studie berücksichtigt, genauso wie diejenigen Patienten, die schon vor der OLTx an Diabetes erkrankt waren. Diese Studie beschreibt Inzidenzraten zwischen 9 und 21%.

Unsere Ergebnisse sind mit den Ergebnissen von Reisaeter und Hartmann (2001) (33% PTDM-Inzidenzrate nach OLTx) vergleichbar.

Von 155 transplantierten Patienten bestand postoperativ im Untersuchungszeitraum von einem Jahr bei 48% ein Diabetes mellitus. Die Erstdiagnose eines PTDM wurde bei 30% der Transplantierten gestellt.

Der PTDM hat für Lebertransplantierte eine sehr große Bedeutung. Er verursacht eine Reihe von Komplikationen, die auf das Langzeitüberleben der Patienten großen Einfluss nehmen. Der Post Transplant Diabetes, verursacht durch die immunsuppressive Therapie, verstärkt und beschleunigt das Auftreten von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen (Rao und Anderson, 1987).

Die Ursachen für die Entstehung eines Diabetes nach Lebertransplantation sind multifaktoriell (Steinmüller et al., 2000).

Blanco et al. (2001), Reuben (2001), Steinmüller (1997) beschreiben, dass sich bei 60 bis 80% aller Patienten mit Leberzirrhose als sekundäre Folge der Leberinsuffizienz bereits vor der OLTx eine verminderte Glukoseintoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus („hepatogener Diabetes“) besteht. Gekennzeichnet ist er durch einen Hyperinsulinismus und eine periphere Insulinresistenz. Durch die OLTx kann dieser Pathomechanismus teilweise wieder aufgehoben werden (Blanco et al., 2001; Steinmüller, 1997).

Unsere Ergebnisse unterstreichen dieses Studienresultat nicht. Bei 25,2% der untersuchten Patienten bestand vor der Lebertransplantation ein Diabetes mellitus, ein Jahr später nach Transplantation konnte dieser bei 48% der transplantierten Patienten diagnostiziert werden. Es konnte kein Rückgang in der Anzahl lebertransplanterter Patienten mit Diabetes mellitus, innerhalb des postoperativ untersuchten Jahres, beobachtet werden.

Die zentralen Substanzen der notwendigen Immunsuppression, die Calzineurininhibitoren und die Glukokortikoide, besitzen erhebliche diabetogene Nebenwirkungen, die als wesentliche Ursache für einen PTDM anzusehen sind (Baid et al., 2001; Herrero et al., 2003; Reuben, 2001; Steinmüller et al., 2000).

In der Literatur ist die diabetogene Potenz von FK 506 ausgeprägter als die von CyA beschrieben. Die Inzidenz, einen Diabetes mellitus nach OLTx zu entwickeln, liegt nach Markell (2001) für CyA zwischen 11 und 20% und für FK 506 zwischen 18 und 37%.

Dieses Ergebnis bestätigte sich auch in unserer Analyse.

In unserem Patientenkollektiv entwickelten 25% der mit CyA-behandelten Patienten und 39% der mit FK 506-behandelten Patienten neu einen PTDM. Die Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen waren nicht signifikant ($p=0,1789$). Das Risiko an einem PTDM zu erkranken, war jedoch bei den mit CyA behandelten Patienten 0,5-fach geringer als für die Patienten, die mit FK 506 behandelt wurden.

Einen nicht zu vernachlässigenden, vielleicht sogar einen wesentlich bedeutenderen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel post transplantationem spielt die immunsuppressive Therapie in Kombination mit Glukokortikosteroiden. Schon vor der Zulassung von CNI zur immunsuppressiven Therapie kam es zu sehr hohen PTDM-Inzidenzen von über 50%. Das zu dieser Zeit zur Zweifachkombinationstherapie eingesetzte Azathioprin besitzt keine diabetogene Stoffwechsellpotenz (Hollander et al., 1997). Die Dosierung der Glukokortikoide war in dieser Kombination wesentlich höher als in Kombination mit CNI (d'Apice et al., 1984). Auf die Kombination der Glukokortikoide mit Calzineurininhibitoren als Basisimmunsuppressivum mit geringerer Dosierung der Steroide folgte eine deutliche Abnahme des PTDM-Risikos (Hjelmeseath et al., 1997; Mathew et al., 2003)

Also hat die langfristige Gabe von niedrigdosierten Kortikosteroiden keinen unmittelbaren Einfluss auf das PTDM-Risiko. Nach Montori et al. (2002) ist die hoch dosierte Kortison-Pulstherapie, wie sie bis heute zur Anwendung akuter Abstoßungsreaktionen üblich ist, mit einem großem PTDM-Risiko verbunden.

In unserem Patientenkollektiv wurden von den 74 an einem PTDM erkrankten Patienten (36,5%, n=27) nach akuten Abstoßungsreaktionen mit einer Kortison-Stoßtherapie behandelt. Von den 81 Patienten ohne PTDM oder Diabetes mellitus wurden aufgrund akuter Abstoßungsreaktionen (41,9%, n=34) mit einer Kortison-Stoßtherapie behandelt.

Somit besteht entsprechend unserer Daten kein eindeutiger Einfluss auf den PTDM durch die kurzfristige, hochdosierte Gabe von Kortison.

Des Weiteren wurde die additive Steroidtherapie bei 51,9% der 81 nicht an PTDM-erkrankten Patienten nach 12 Monaten bereits abgesetzt, wogegen bei den 74 Patienten mit PTDM nur bei 36,5% die Steroidtherapie schon abgesetzt worden war.

Letztlich zeigt dies, dass zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels eine individualisierte, möglichst niedrig dosierte Immunsuppression angestrebt werden sollte.

Nachgewiesene Vorteile erbringt im Langzeitverlauf die Minimierung bzw. der vollständige Verzicht auf eine Glukokortikoidmedikation und die Reduktion der Calzineurinhibitoren sowie der Einsatz von MMF und Sirolimus (Herrero et al., 2003; Reuben, 2001).

4.5 Neurologische / psychiatrische Komplikationen

Auch neurologische/psychiatrische Komplikationen haben einen hohen Stellenwert für die Morbidität sowie die Lebensqualität nach einer orthotopen Lebertransplantation (Beresford, 2001; Bronster et al., 2000; Carson und Hunt, 1997; Ghaus et al., 2001; Padovan et al., 2000).

Klinische Studien beziffern die Prävalenz neurologischer/psychiatrischer Komplikationen nach OLTx auf Werte zwischen 19 und 50% (Bronster et al., 2000; Burkhalter et al., 1994; Carson und Hunt, 1997; Ghaus et al., 2001; Stein et al., 1992).

Das in unserer Analyse untersuchte Patientenkollektiv zeigte im Gesamtverlauf bei 43,8% aller Transplantierten innerhalb eines Jahres nach Lebertransplantation neurologische Komplikationen. Die Erstmanifestation neurologischer Komplikationen ohne eine präoperativ bekannte neurologische Erkrankung wurde bei 32% aller Patienten festgestellt.

Spricht man von neurologischen Komplikationen, handelt es sich primär um Störungen im Bereich des zentralen Nervensystems, deren Auftreten früh-postoperativ am höchsten ist und dann häufig mit komplizierten Verläufen verbunden wird (Beresford, 2001; Bronster et al., 2000). Während des Frühverlaufs ist der Anteil schwerer Komplikationen (Durchgangssyndrome, Aphasien/Dysarthrien, epileptische Anfälle sowie komatöse Zustände) überdurchschnittlich hoch. Land (2004) begründet die gerade erwähnten

neurologischen Krankheitsbilder mit hohen CyA-Blutspiegeln im postoperativen Frühverlauf, welche sich nach Dosisreduzierung rasch zurückbilden können.

Im Langzeitverlauf zeigen sich vor allem chronische Beschwerden wie Tremor, Kopfschmerzen, Parästhesien, Schlafstörungen und das erneute Auftreten schwerer Komplikationen des Frühverlaufs (Padovan et al., 2000).

Unsere Untersuchungen nach einem Jahr zeigten, dass bei 21% aller Patienten eine Depression, bei 18% ein Tremor, bei 16% Polyneuropathien und bei 13% Parästhesien vorlagen. Bei 11% traten vermehrt Muskelkrämpfe und -kontraktionen auf und bei 10% ein hirnorganisches Psychosyndrom. 13% der Patienten entwickelten ein Krampfleiden.

Die genaue Zuordnung der Pathogenese ist für viele neurologische Komplikationen sehr schwer und kann erstens neben vorbestehenden Störungen im Rahmen der Grunderkrankung, perioperativen Hypoxien, Infektionen des ZNS und metabolischen Entgleisungen und zweitens durch die Neurotoxizität von CyA und FK 506 hervorgerufen werden. Dieses neurotoxische Potential der CNI kann all die oben genannten akuten und chronischen neurologischen Symptome und Krankheitsbilder hervorrufen (Beresford, 2001; Burkhalter et al., 1994; Jain et al., 2000; Padovan et al., 2000).

Mit zunehmenden Blutspiegeln und vor allem Überdosierungen steigt das Risiko neurologischer Nebenwirkungen durch die Immunsuppression mit CyA und FK 506. Vergleichsstudien zeigen ein erhöhtes neurotoxisches Potential von FK 506 gegenüber CyA, was in unserer Datenerhebung bestätigt werden konnte. Die Chance bzw. das Risiko für eine neurologische / psychiatrische Komplikation war für die mit CyA-behandelten Patienten geringer als für Patienten, die mit FK 506 behandelt wurden.

Neurologische Komplikationen nach OLTx können durch eine genaue und möglichst niedrige Dosis- und Blutspiegeleinstellung der Basisimmunsuppression minimiert werden. Bei schweren neurotoxischen Nebenwirkungen kann eine Umstellung der Immunsuppressiven Therapie von FK 506 auf CyA gegebenenfalls zu einer Verbesserung führen und als Therapie der Wahl angesehen werden (Jain et al., 2000).

4.6 Schlussfolgerung

Seit der ersten orthotopen Lebertransplantation 1963 durch T.E. Starzl waren zunächst das Patientenüberleben und die Aufrechterhaltung der Organfunktion (somit das Patienten- und Organüberleben in der Akutphase) entscheidende Ziele. Die sich stetig verbessernde und entwickelnde immunsuppressive Therapie führte zunehmend zu einer Verbesserung des Langzeitüberlebens nach orthotoper Lebertransplantation. Der Tod tritt als Folge eines Leberversagens nach OLTx weniger häufig auf, als als Folge der durch die Langzeitimmunsuppression verursachten Komorbiditäten wie einer Niereninsuffizienz oder Herz-Kreislaufferkrankungen.

Zu den bislang als Basisimmunsuppressiva eingesetzten Medikamenten zählen Cyclosporin A, FK 506, Kortikosteroide und auch Azathioprin.

Wie unsere retrospektive Analyse zeigte, wurden durch die immunsuppressive Therapie Krankheiten verschlimmert oder gar ausgelöst, die die Mortalität lebertransplantieter Patienten auf Dauer beeinflussen.

Wie bereits in der Diskussion beschrieben, lag die Anzahl der unter einer Nierenfunktionseinschränkung leidenden Patienten ein Jahr post Transplantationem bei 78, entsprechend 50,3%. Das heißt, dass sich bei den 35 Patienten, die schon präoperativ unter einer Nierenfunktionseinschränkung litten, die Nierenfunktion nach OLTx nicht stabilisierte und verbesserte und sich bei 43 Patienten (36%) dieses Krankheitsbild zusätzlich neu entwickelte.

Die Hypertonieinzidenz des dieser Studie zugrunde liegenden Patientenkollektivs lag bei 51% ein Jahr nach Transplantation. Bei 33 Patienten (21,3%) bestand diese Diagnose bereits vor OLTx, bei 46 Patienten (38%) kam es zum ersten Mal zur Diagnose einer arteriellen Hypertonie.

Von 155 transplantierten Patienten bestand postoperativ im Untersuchungszeitraum von einem Jahr bei 47,7% ein Diabetes mellitus. Die Erstdiagnose eines PTDM wurde bei 30% der Transplantierten gestellt.

Im Gesamtverlauf zeigten 43,8% aller Transplantierten innerhalb eines Jahres nach Lebertransplantation neurologische Komplikationen. Die Erstmanifestation neurologischer Komplikationen ohne eine präoperativ bekannte neurologische Erkrankung wurde bei 32% aller Patienten festgestellt.

Insofern ist es das Bestreben, die immunsuppressive Therapie zu verbessern und zu modifizieren, um das Auftreten neuer oder das Verschlimmern alter Krankheiten zu verhindern.

Derzeit wird versucht, mit Substanzen wie MMF die immunsuppressive Therapie zu modifizieren bzw. zu ergänzen (McDiarmid, 1996, 1999). Aufgrund weitreichender klinischer Erfahrungen wird MMF heute als Standardmedikament bei Patienten mit viral bedingten Hepatitiden, Calzineurininhibitor-induzierter Nephrotoxizität (Allison und Eugui, 2000; Barkmann et al., 2000; Cai et al., 1998; Herrero et al., 1999) und chronischen Rejektionen bei Patienten eingesetzt (Pfitzmann et al., 2003; Platz et al., 1997). Alleine durch diesen Zusatz (vgl. Literatur) konnten somit Komorbiditäten positiv beeinflusst werden und die Dosierung der organschädigenden Basisimmunsuppressiva gesenkt werden.

Auf die in unserem Patientenkollektiv mit MMF behandelten Patienten hat die Gabe von MMF schon alleine einen positiven Einfluss, da durch MMF-Gabe als zusätzliches Immunsuppressivum die Dosis der Basisimmunsuppressiva CyA, FK 506 und der Steroide reduziert werden konnte. Diese Dosisreduzierung wirkt sich sicherlich positiv auf die durch die Basisimmunsuppression entstandenen Krankheitsbilder aus.

Neben MMF sind weitere Substanzen wie Sirolimus (Rapamune®), Everolimus (Certican®) und Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten (Basiliximab®, Daclizumab®) im Einsatz, die entweder einen positiven Einfluss auf die durch die immunsuppressive Therapie entstandenen Krankheitsbilder haben oder die Therapie so modifizieren, dass die Basisimmunsuppression mit CyA oder FK 506 und Steroiden stark reduziert werden kann und somit das Risiko für Komorbiditäten reduziert wird.

Sowohl Sirolimus als auch Everolimus sind zur Zeit für die OLTx noch nicht zugelassen. In vielen Zentren (so auch bei uns) kann (in der Regel wegen der Nephrotoxizität der Calzineurininhibitoren) ab drei Monaten nach der Transplantation auf Sirolimus umgestellt oder es kombiniert gegeben werden.

Rapamune® (Sirolimus) weist einen synergistischen Effekt mit den CNI auf. Der Vorteil besteht darin, dass Rapamune® keine nephrotoxische Wirkung besitzt und somit eine ideale Alternative bei Nierenerkrankungen darstellt. Zudem wird Rapamycin heutzutage verstärkt bei Patienten, die aufgrund einer HCC-bedingten Zirrhose transplantiert wurden, eingesetzt, um das Risiko für ein Tumorrezidiv zu senken (Mita et al., 2003). Zusätzlich hemmt dieses Immunsuppressivum die Intimaproliferation an den Gefäßen und scheint somit auch einen

günstigen Einfluss auf Vaskulopathien des Transplantats zu haben (Gregory et al., 1995; Rasanen-Sokolowski et al., 1994, 1995).

Der Einsatz von Everolimus nach Lebertransplantation ist, wie zuvor erwähnt, noch nicht zugelassen. Everolimus (Certican®) wurde inzwischen vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Anwendung bei Nieren- und Herztransplantationen zugelassen (Michels und Hoppe, 2005).

Die Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten Basiliximab® und Daclizumab® wurden zur Induktionstherapie im Rahmen von Studien eingesetzt, in denen sie gute Ergebnisse mit niedrigen Rejektionsraten zeigten (Pfitzmann und Hummel, 2001).

Das Interesse, die immunsuppressiven Schädigungen zu mindern, ist groß. Momentan wird von dem Unternehmen Astellas Pharma Inc. eine Studie (MARSILEA-Studie) durchgeführt. Sie vergleicht die Verträglichkeit und Wirksamkeit von FK 506 in Kombination mit minimaler Steroidgabe und entweder mit einem monoklonalen Interleukin-2-Antikörper (Daclizumab®) oder mit MMF bei Patienten nach Lebertransplantation.

Sie prüft den möglichen Verzicht auf eine Langzeit-Steroid-Gabe.

Es wird nach folgendem Schema behandelt:

A: perioperativ Steroide, Interleukin-2-Antikörper, FK 506, in Folge weitere

Immunsuppression nur mit FK 506

B: perioperativ Steroide, Mycophenolatmofetil und FK 506, weitere Immunsuppression mit FK 506 und MMF

Jedoch kann bis zum heutigen Tag die basisimmunsuppressive Therapie mit CNI noch nicht ersetzt werden. Somit bleibt zu hoffen, dass neue innovative Substanzen entwickelt werden, die bald die komplikationsträchtige, basisimmunsuppressive Therapie verbessern können.

5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Analyse wurden die Daten von 249 orthotopen Lebertransplantationen an 218 Patienten an der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn in den Jahren von 1992 bis 2004 erfasst und ausgewertet.

Die vorliegende Analyse macht deutlich, dass die Probleme der Transplantationsmedizin nicht nur die akute Situation post operationem sondern auch den Langzeitverlauf mit den Problemen der Langzeitimmunsuppression beinhaltet.

Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Nierenfunktionseinschränkungen, ein post Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) sowie neurologische/psychiatrische Komplikationen werden verschlimmert oder treten neu auf und beeinflussen die Mortalität und die Lebensqualität der lebertransplantierten Patienten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen zwar eindeutig eine Verbesserung der akuten postoperativen Komplikationen, belegen aber auch, dass die Spätkomplikationen der immunsuppressiven Therapie relativ hoch sind. Es bestätigt sich durchaus ein positiver Trend für die Überlebensrate im Kurz- und Langzeitverlauf nach OLTx.

In Abhängigkeit zur Basisimmunsuppression konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen mit CyA- und FK 506-behandelten Patienten im Hinblick auf die untersuchten Krankheitsbilder festgestellt werden.

In Bezug auf das 1 Jahres Patientenüberleben entsprechen die Daten sowohl der Literatur als auch den Ergebnissen größerer Transplantationszentren. Damit konnte gezeigt werden, dass eine vergleichbare Behandlungsqualität über einen Zeitraum von 12 Jahren auch in einem kleinen Transplantationszentrum erreicht werden konnte.

Es wurde belegt, dass die bisher zur Verfügung stehende Basis immunsuppressive Therapie mit CyA und Steroiden oder FK 506 und Steroiden zu einer Verschlechterung oder zum Neuauftreten der Krankheitsbilder wie Nierenfunktionseinschränkungen, arterieller Hypertonie, PTDM und neurologischen / psychiatrischen Komplikationen führt.

Die vorliegende Arbeit macht deutlich, dass die immunsuppressive Therapie noch erheblich verbessert werden muss, um sowohl Nebenwirkungen als auch Komplikationen zu verringern.

6. Literaturverzeichnis

1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens. 1999; 17: 151-183

Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. Transplantation 1997; 64: 801-1807

Abbasoglu O, Levy MF, Vodapally MS, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Hepatic artery stenosis after liver transplantation-incidence, presentation, treatment, and long term outcome. Transplantation 1997; 63: 250-255

Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology 2000; 47: 85-118

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27: 5-10

American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care. 2002; 25: 213-229

Andres A, Morales JM, Farias J, Hernandez G, Gomez M, Calleja J, Moreno E, Rodicio JL. Acute renal failure after liver transplantation in patients treated with cyclosporine. Transplant Proc. 1992; 24: 126-127

Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1994; 331: 1428-1436

- Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007; 67: 369-391
- Aw MM, Samaroo B, Baker AJ, Verma A, Rela M, Heaton ND, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Calcineurin-inhibitor related nephrotoxicity - reversibility in paediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 746-749
- Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, Tolckoff-Rubin N, Pascual M. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001; 72: 1066-1072
- Baliga P, Merion RM, Turcotte JG, Ham JM, Henley KS, Lucey MR, Schork A, Shyr Y, Campbell DA Jr. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery* 1992; 112: 704-710; discussion 710-711
- Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, Boker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J, Bahr MJ, Hoffmann MW, Manns MP, Klempnauer J, Schlitt HJ. Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000; 69: 1886-1890
- Batts KP. Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. *Liver Transpl Surg.* 1999; 5: 21-29
- Bechstein WO, Keck H, Müller AR. Inzidenz irreversibler ductopenischer Abstoßungen nach Lebertransplantationen. *Zeitschrift für Transplantationsmedizin* 1993; 17
- Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995; 38: 86-96

- Bennett WM. The nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Clin Nephrol.* 1995; 43: 3-7
- Beresford TP. Neuropsychiatric complications of liver and other solid organ transplantation. *Liver Transpl.* 2001; 7: 36-45
- Bierer BE. Immunosuppressive agents targeting T-cell activation pathways. Recent developments in transplantation medicine. In: Przepiorka D, Sollinger H, eds. *New immunosuppressive drugs.* Glenview, Illinois: Physicians&Scientists Publishing Co, 1995: 9
- Bilbao I, Charco R, Balsells J, Lazaro JL, Hidalgo E, Llopart L, Murio E, Margarit C. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant.* 1998; 12: 123-129
- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Williams R, Pereira SP. Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 1996; 16: 415-425
- Blanco JJ, Herrero JJ, Quiroga J, Sangro B, Gomez-Manero N, Pardo F, Cienfuegos JA, Prieto J. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: midterm results, survival, and adverse events. *Liver Transpl.* 2001; 7: 226-233
- Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients - incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant.* 2000; 14: 1-7
- Brown RS Jr, Lombardero M, Lake JR. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1788-1793

- Burkhalter EL, Starzl TE, Van Thiel DH. Severe neurological complications following orthotopic liver transplantation in patients receiving FK 506 and prednisone. *J Hepatol.* 1994; 21: 572-577
- Cai TH, Esterl Jr RM, Nichols L, Cigarroa F, Speeg KV, Halff GA. Improved immunosuppression with combination Tacrolimus[®] (FK 506) and mycophenolat acid in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1998; 30: 1413-1414
- Carson KL, Hunt CM. Medical problems occurring after orthotopic liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 1997; 42: 1666-1674
- Cathomas G, Renner EL. Lebertransplantation und Tumoren: Risiko und Chance. *Schweiz Med. Wochenschr.* 2000; 130: 963-968
- Chilcott JB, Whitby SM, Moore R. Clinical impact and health economic consequences of posttransplant type 2 diabetes mellitus. *Transplantation Proc.* 2001; 33: 32-39
- Cohen AJ, Stegall MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, Zein NN. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8: 916-921
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 1-12
- Cotterell AH, Fisher RA, King AL, Gehr TW, Dawson S, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Shiffman ML, Posner MP. Calcineurin-inhibitor-induced chronic nephrotoxicity in liver transplant patients is reversible using rapamycin as the primary immunosuppressive agent. *Clin Transplant* 2002; 16: 49-51

Cuervas-Mons V, Millan I, Gavalier JS, Starzl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986; 6: 922-927

D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ, Pirsch JD, Stegall MD, Hoffmann R, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Retransplantation of the liver: a seven year experience. *Transplantation* 1993; 55: 1083-1087

Dallman MJ. Cytokines as mediators of organ graft rejection and tolerance. *Curr Opin Immunol.* 1993; 5: 788-793

d'Apice AJ, Becker GJ, Kincaid-Smith P, Mathew TH, Ng J, Hardie IR, Petrie JJ, Rigby RJ, Dawborn J, Heale WF. A prospective randomised trial of low-dose versus high-dose steroids in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1984; 37: 373-377

Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658-663

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2003: Aktuelle Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2003.pdf (21.06.2006)

Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. 17. Auflage; Heidelberg 2002

Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985; 727: 1-113

- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sorensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P, RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003; 349: 847-858
- Ellis A, Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis*. 1996;16: 379-388
- Encke J, Uhl W, Stremmel W, Sauer P. Immunosuppression and modulation in liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 22-25
- Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers DC, Abrams HL, Merrill JP. Renal failure in patients with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med*. 1970; 49: 175-185
- Epstein M. Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4: 1735-1753
- European FK506 Multicentre Liver Study Group. Reduced incidence of acute, refractory acute, and chronic rejection after liver transplantation with FK506-based immunosuppression. *Transplant Proc*. 1994a; 26: 3260-3263
- European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing Tacrolimus[®] (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet*. 1994b; 344: 423-428
- European Liver Transplant Registry-ELTR. Annual report-www.eltr.org

- Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 1998; 66: 59-66
- Forbes RD, Guttman RD. Pathogenetic studies of cardiac allograft rejection using inbred rat models. *Immunol Rev.* 1984; 77: 5-29
- Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int.* 1998; 54: 518-524
- Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, Robbins JA, Gardin JM. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA.* 1998; 279: 585-592
- Frühauf NR, Malago M, Broelsch CE. Lebertransplantation – Indikation und Ergebnisse. *Med Welt* 2002; 53: 361-365
- Garcia RF, Garcia CE, McMaster P. Chronic rejection of the liver: the role of immunosuppression. *BioDrugs* 2000; 14: 283-297
- Ghaus N, Bohlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation. *J Neurol.* 2001; 248: 1042-1048
- Gijtenbeck JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol.* 1999; 246: 339-346
- Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet.* 2003; 362: 1819-1827

- Goddard S, Adams DH. New approaches to immunosuppression in liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17: 116-126
- Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 361-365
- Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, Klintmalm GB. End-stage renal disease (ERSD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001; 72: 1934-1939
- Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with or without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51: 428-430
- Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, Morris RE. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* 1995; 59: 655-661
- Greig PD, Wolf GM, Abecassis M, Strasberg SM, Taylor B, Superina RA, Langer B, Glynn MF, Ettles M, Blendis L. Treatment of primary liver graft non-function with prostaglandin E1 results in increased graft and patient survival. *Transplant Proc.* 1989; 21: 2385-2388
- Haller M, Schonfelder R, Briegleb J, Pratschke E, Spengler U, Pfeiffer M, Forst H, Finsterer U. Renal function in the postoperative period after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1992; 24: 2704-2706
- Halloran PF. Aspects of allograft rejection, IV: Evaluation of new pharmacologic agents for prevention of allograft rejection. *Transplantation Reviews* 1995; 9: 138-146

- Häussinger D. Hepatische Enzephalopathie: Klinik und Pathogenese. Dtsch Med Wochenschr. 2004; 129: 66-67
- Hayry P, von Willebrand E, Parthenais E, Nemlander A, Soots A, Lautenschlager I, Alfoldy P, Renkonen R. The inflammatory mechanisms of allograft rejection. Immunol Rev. 1984; 77: 85-142
- Hebert MF, Ascher NL, Lake JR, Emond J, Nikolai B, Linna TJ, Roberts JP. Four-year follow-up of mycophenolate mofetil for graft rescue in liver allograft recipients. Transplantation 1999; 67: 707-712
- Helderman JH. Principles and practices of renal transplantant rejection. In: Jacobson H, Striker K, Klahr S, eds. The principles and practice of nephrology. St. Louis: Mosby Year-Book, 1995: 811
- Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, Alvarez-Cienfuegos J, Prieto J. Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher Incidence of malignancy. Am J Transplant 2003; 3: 1407-1412
- Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Giralá M, Gomez-Manero N, Pardo F, Alvarez Cienfuegos J, Prieto J. Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. Liver Transpl Surg. 1999; 5: 414-420
- Hirano Y, Fujihira S, Ohara K, Katsuki S, Noguchi H. Morphological and functional changes of islets of Langerhans in FK506-treated rats. Transplantation 1992; 53: 889-894
- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrom J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. Transplantation 1997; 64: 979-983

- Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, van Es LA, van der Woude FJ. Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 294-301
- Homepage der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO), 2006: <http://www.dso.de> (Zugriffsdatum: 10.04.2007)
- Homepage der European Liver Transplant Registry (ELTR), 2007: http://www.eltr.org/publi/results.php3?id_rubrique=44 (-52) (Zugriffsdatum: 12.04.2007)
- Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21: 240-252
- Hutchinson IV. Suppressor T cells in allogeneic models. *Transplantation* 1986; 41: 547-555
- Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, Starzl TE. Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med.* 1973; 289: 1155-1159
- Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CO, Tzakis AG, Makowka L, Marsh JW, Koneru B, Stieber A. Experience in 1,000 liver transplants under cyclosporine steroid therapy: a survival report. *Transplant Proc.* 1988; 20: 498-504
- Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M, Yu X, Roseman J, Goetz FC. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol.* 2002; 155: 1114-1119

- Jain A, Brody D, Hamad I, Rishi N, Kanal E, Fung J. Conversion to neoral for neurotoxicity after primary adult liver transplantation under Tacrolimus®. *Transplantation* 2000; 69: 172-176
- John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl.* 2002; 8: 708-713
- Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 901-906
- Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, Settmacher U, Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology.* 2001; 33: 1080-1086
- Kahan BD. Cyclosporin. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1725-1738
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470
- Kaplan PE, Clinchot DM, Arnett JA. Cognitive deficits after hepatic transplantation: relevance to the rehabilitation potential. *Brain Injury* 1996; 10: 599-607
- Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 1004-1010

- Keown PA, Stiller CR, Wallace AC. Nephrotoxicity of cyclosporin A. In: Burdick JF, Racusen LC, Solez K, Williams GM, eds. *Kidney Transplant Rejection: Diagnosis and Treatment*. New York: Marcel Dekker, 1992: 637-674
- Kirken RA, Wang YL. Molecular actions of Sirolimus and mTor. *Transplant Proc.* 2003; 35: 227-230
- Kirste G. Jahresbericht Deutsche Stiftung Organtransplantation 2006. Organspende und Transplantation in Deutschland. Neu-Isenburg: Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2007
- Klupp J, Pfitzmann R, Langrehr JM, Neuhaus P. Indications of mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 142-146
- Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, Meeberg GA, Blitz M, Ma MM, Wong WW, Gutfreund K, Mason AL, Jewell LD, Shapiro AM, Bain VG, Bigam DL. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004; 10: 1301-1311
- Kramer L, Horl WH. Hepatorenal syndrome. *Semin Nephrol.* 2002; 22: 290-301
- Lafayette RA, Pare G, Schmid CH, King AJ, Rohrer RJ, Nasraway SA. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol.* 1997; 48: 159-164
- Land W, Schneeberger H, Schleibner S, Illner WD, Abendroth D, Hillebrand G, Gokel JM, Albert E, Fornara P. Long-term results in cadaveric renal transplantation under cyclosporin therapy. *Transplant Proc.* 1991; 23: 1244-1246
- Land W. Chronisches Transplantatversagen: Wie ist die Transplantatarteriosklerose zu verhüten? *Therapiewoche* 1995; 34:1982

Land W. Das chronische Transplantatversagen. Zur Ätiologie und Pathogenese unter Berücksichtigung immunologischer Faktoren. Münch Med Wschr. 1996; 138: 119

Land WG. Immunsuppressive Therapie-Band 2. Stuttgart – New York: Thieme, 2004

Largiader F. Immunsuppressive Therapie. In: Largiader F, eds. Checkliste Organtransplantation. Stuttgart – New York: Thieme, 1999

Lee WM. Acute liver failure in the United States. Semin Liver Dis. 2003; 23: 217-226

Lee YJ, Lee SG, Kwon TW, Park KM, Kim SC, Min PC. Neurologic complications after orthotopic liver transplantation including central pontine myelinolysis. Transplant Proc 1996; 28: 1674-1675

Liu CL, Fan ST, Lo CM, Chan SC, Ng IO, Lai CL, Wong J. Interleukin-2 receptor antibody (basiliximab) for immunosuppressive induction therapy after liver transplantation: a protocol with early elimination of steroids and reduction of tacrolimus dosage. Liver Transpl. 2004; 10: 728-733

Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003; 362: 1907-1917

Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J, Keil U. Das Diabetes bedingte Herzinfarktrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA Augsburg-Studien 1985-1994. Diabetes und Stoffwechsel 1999; 8: 11-21

Lynn M, Abreo K, Zibari G, McDonald J. End-stage renal disease in liver transplants. Clin Transplant 2001; 15: 66-69

- Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003; 63: 1121-1129
- Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, Braitman LE, Levin S, Munoz SJ. Tacrolimus[®] conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2001; 7: 93-99
- Manzia TM, De Liguori Carino N, Orlando G, Toti L, De Luca L, D'Andria D, Cardillo A, Anselmo A, Casciani CU, Tisone G. Use of mycophenolate mofetil in liver transplantation: a literature review. *Transplant Proc.* 2005; 37: 2616-2617
- Marino IR, Morelli F, Doria C, Gayowski T, McMichael J, Fung JJ, Starzl TE, Doyle HR. Preoperative assessment of risk in liver transplantation: a multivariate analysis in 2376 cases of the UW era. *Transplant Proc.* 1997; 29: 454-455
- Markell MS. Post-transplant diabetes: incidence, relationship to choice of immunosuppressive drugs, and treatment protocol. *Adv Ren Replace Ther.* 2001; 8: 64-69
- Mason DW, Morris PJ. Effector mechanisms in allograft rejection. *Annu Rev Immunol.* 1986; 4: 119-145
- Mathew JT, Rao M, Job V, Ratnaswamy S, Jacob CK. Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 164–171
- McCashland TM, Shaw BW Jr, Tape E. The American experience with transplantation for acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 1996; 16: 427-433

- McDiarmid SV, Klintmalm GB, Busuttil RW. FK506 conversion for intractable rejection of liver allograft. *Transpl Int.* 1993; 6: 305-312
- McDiarmid SV. Mycophenolate mofetil as induction therapy after liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1999; 5: 85-89
- McDiarmid SV. Mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Clin Transplant.* 1996; 10: 140-145
- Mehrabani A, Fonouni H, Kashfi A, Schmied BM, Morath Ch, Sadeghi M, Schemmer P, Encke J, Sauer P, Zeier M, Weitz J, Buchler MW, Schmidt J. The role and value of sirolimus administration in kidney and liver transplantation. *Clin Transplant* 2006; 20: 30-43
- Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangio carcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 69: 1633-1637
- Michels G, Hoppe UC. Everolimus. *Dtsch med Wochenschr* 2005; 130: 2263-2265
- Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickleit V, Ryffel B. The side-effects of cyclosporine-A and Tacrolimus[®]. *Clin Nephrol.* 1998; 49: 356-363
- Mita MM, Mita A, Rowinsky EK. The molecular target of rapamycin (mTOR) as a therapeutic target against cancer. *Cancer Biol Ther.* 2003; 2: 169-177
- Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation Diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25: 583-592
- Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci (Lond).* 1997; 92: 433-443

- Moreno A, Meneu JC, Moreno E, Garcia I, Loinaz C, Jimenez C, Gomez R, Abradelo M. Results in split-liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003; 35: 1810-1811
- Moreno JM, Rubio E, Gomez A, Lopez-Monclus J, Herreros A, Revilla J, Navarrete E, Sanchez Turrión V, Jimenez M, Cuervas-Mons V. Effectiveness and safety of mycophenolate mofetil as monotherapy in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003; 35: 1874-1876
- Moutabarrik A, Ishibashi M, Fukunaga M, Kameoka H, Kawaguchi N, Takano Y, Kokado Y, Sonoda T, Onishi S, Takahara S et al. FK-506 induced kidney tubular cell injury. *Transplantation* 1992; 54: 1041-1047
- Müller AR, Platz KP, Neuhaus P. Lebertransplantation (LTx). In: Pfitzmann R, Neuhaus P, Hetzer R, eds. *Organtransplantation: Transplantation thorakaler und abdomineller Organe*. Berlin-New York: Walter de Gruyter, 2001: 141-170
- Müller AR, Platz KP, Schattenfroh N et al. Contributing factors of development of neurotoxicity following orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1993; 18: 731
- Müller-Eberhard HJ. The membrane attack complex. *Springer Semin Immunopathol.* 1984; 7: 93-141
- Munoz SJ, Rothstein KD, Reich D, Manzarbeitia C. Long-term care of the liver transplant recipient. *Clin Liver Dis.* 2000; 4: 691-710
- Mussche MM, Ringoir SM, Lameire NN. High intravenous doses of methylprednisolone for acute cadaveric renal allograft rejection. *Nephrol.* 1976; 16: 287-291

- Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs*. 2005; 19: 39-46
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 1-266
- Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, Byrne CD, Alexander GJ. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004; 77: 93-99
- Neau-Cransac M, Morel D, Bernard PH, Merville P, Revel P, Potaux L, Saric J. Renal failure after liver transplantation: outcome after calcineurin inhibitor withdrawal. *Clin Transplant*. 2002; 16: 368-373
- Neuberger J. Incidence, timing and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg*. 1999; 5: 30-36
- Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Wex C, Kling N, Settmacher U, Al-Abadi H. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*. 1999; 31: 469-471
- Neuhaus P, Klupp J, Langrehr JM. mTOR inhibitors: an overview. *Liver Transpl*. 2001; 7: 473-484
- Neuhaus P, Pfitzmann R. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation. Bremen: Uni-Med Verlag, 2005
- Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with Tacrolimus[®] versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998; 65: 515-523

- Oberholzer J, Tripohl F, Fournier B, Cretin N, Bühler L, Caulfield A, Lou J, Philippe J, Morel P. Human Islet Transplantation: Lessons from 13 Auto- and 11 Allo-Transplantations. 9th Congress of European Society for Organ Transplantation 1999; 141
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-275
- Oh CK, Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL, Sanfey HA. Independent predictors for primary non-function after liver transplantation. *Yonsei Med. J.* 2004; 45: 1155-1161
- Ormonde DG, de Boer WB, Kierath A, Bell R, Shilkin KB, House AK, Jeffrey GP, Reed WD. Banff schema for grading liver allograft rejection: utility in clinical practice. *Liver Transpl Surg.* 1999; 5: 261-268
- Padovan CS, Sostak P, Straube A. Neurological complications after organ transplantation. *Nervenarzt* 2000; 71: 249-258
- Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh score and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhoses. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 3099-3104
- Papatheodoridis GV, O'Beirne J, Mistry P, Davidson B, Rolles K, Burroughs AK. Mycophenolate mofetil monotherapy in stable liver transplant patients with cyclosporin induced renal impairment: a preliminary report. *Transplantation* 1999; 68: 155-157

- Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, Florman S, Gondolessi GE, Krieger N, Ames S, Bromberg JS, Akalin E. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant* 2004; 18: 94-99
- Pascher A, Jonas S, Neuhaus P. Intrahepatic cholangio carcinoma: indication for transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003; 10: 282-287
- Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2003; 9: 741-747
- Perez GO, Contreras G. The use of dialysis and haemofiltration for complications of liver disease. *Semin Dial* 11; 1998: 308-316
- Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus[®]. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993; 46: 746-794
- Pfitzmann R, Hummel M. Immunsuppressionstherapie und Abstoßungstherapie. In: Pfitzmann R, Neuhaus P, Hetzer R, eds. *Organtransplantation*, Berlin-New York: Walter de Gruyter, 2001: 23-29
- Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, Uhl M, Neuhaus R, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Mycophenolatemofetil for immunosuppression after liver transplantation. A follow-up study of 191 patients. *Transplantation* 2003; 76: 130-136
- Pichlmayr R, Winkler M, Neuhaus P, McMaster P, Calne R, Otto G, Williams R, Groth CG, Bismuth H. Three-year-follow-up of the European Multicenter Tacrolimus[®] (FK506) Liver Study. *Transplantation Proc.* 1997; 29: 2499-2502

- Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of Tacrolimus® (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 1997; 63: 977-983
- Platt JL, Bach FH. The barrier to xenotransplantation. Transplantation 1991; 52:937-947
- Platt JL, Fischel RJ, Matas AJ, Reif SA, Bolman RM, Bach FH. Immunopathology of hyperacute xenograft rejection in a swine-to-primate model. Transplantation 1991; 52: 214- 220
- Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G, Bachmann S, Bechstein WO, Kahl A, Neuhaus P. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. Transplantation 1994; 58: 170-178
- Platz KP, Mueller AR, Neuhaus P. Indications for mycophenolate mofetil therapy after liver transplantation. Transplant Proc. 1997; 29: 2880-2881
- Platz KP, Mueller AR, Zytowski M, Lemmens P, Lobeck H, Neuhaus P. Management of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation. World J Surg. 1996; 20: 1052-1059
- Platz KP, Tullius SG, Müller AR, Schumacher G, Nüssler N, Neuhaus R, Bechstein WO, Lobeck H, Neuhaus P. Incidence and outcome of chronic rejection in CyA- and FK506-treated patients. Transplant Proc. 1996; 28: 3183-3184
- Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus®: A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. Drugs. 2000; 59: 323-389

- Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J.* 1996; 334: 777-783
- Portmann B, Slapak GI, Gane E, Williams R. Pathology and biopsy diagnosis of the transplanted liver. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1995; 79: 277-290
- Quiroga J, Colina I, Demetris AJ, Starzl TE, Van Thiel DH. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients. *Hepatology* 1991; 14: 1054-1062
- Raisanen-Sokolowski A, Myllarniemi M, Hayry P. Effect of mycophenolate mofetil on allograft arteriosclerosis (chronic rejection). *Transplant Proc.* 1994; 26: 3225
- Raisanen-Sokolowski A, Vuoristo P, Myllarniemi M, Yilmaz S, Kallio E, Hayry P. Mycophenolate mofetil (MMF, RS-61443) inhibits inflammation and smooth muscle cell proliferation in rat aortic allografts. *Transpl Immunol.* 1995; 3: 342-351
- Ramirez CB, Marino IR. The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther.* 2007; 7: 137-148
- Randomised trial comparing Tacrolimus[®] (FK506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet* 1994; 344: 423-428
- Rao W, Anderson RC. The impact of diabetes on vascular complications following cadaver renal transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 193-917
- Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, Greene MJ, Robertson RP. Effects of Tacrolimus[®] (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest.* 1996; 98: 2786-2793

- Reich D, Rothstein K, Manzarbeitia C, Munoz S. Common medical diseases after liver transplantation. *Semin Gastrointest Dis.* 1998; 9: 110-125
- Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation Proc.* 2001; 33: 8-18
- Rettke SR, Janossy TA, Chantigian RC, Burrit MF, Van Dyke RA, Harper JV, Ilstrup DM, Taswell HF, Wiesner RH, Krom RA. Hemodynamic and metabolic changes in hepatic transplantation. *Mayo Clin Proc.* 1989; 64: 232-240
- Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidämia, and obesity. *Liver Transpl.* 2001; 7: 13-21
- Rimola A, Gavaler JS, Schade RR, el-Lankany S, Starzl TE, Van Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987; 93: 148-156
- Schemmer P, Mehrabi A, Gebhard MM, Schmidt J, Friess H, Gutt CN, Klar E, Büchler MW. Spezielle Aspekte des Ischämie-/Reperfusionsschadens bei der Leber. *Transplant Linc.* 2005; 10: 32-43
- Schlag PM, Hünnerbein M. Chirurgische und multimodale Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. *Viszeralchirurgie* 2004; 39: 345-349
- Schlitt HJ, Barkmann A, Böker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, Bahr MJ, Tusch G, Manns MP, Nashan B, Klempnauer J. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet.* 2001; 357: 587-591

- Schweizer RT, Alsina AE, Rosson AR, Bartus SA. Livertransplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplant Proc.* 1993; 25: 1973
- Shaw BW Jr, Wood RP. Improved results of retransplantation of the liver. *Transplant Proc.* 1989; 21: 2407-2408
- Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002; 62: 997-1004
- Snover DC, Sibley RK, Freese DK, Sharp HL, Bloomer JR, Najarian JS, Ascher NL. Orthotopic liver transplantation: a pathological study of 63 serial liver biopsies from 17 patients with special reference to the diagnostic features and natural history of rejection. *Hepatology* 1984; 4: 1212-1222
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 598-615
- Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (2). *N Engl J Med.* 1989; 321: 1092-1099
- Starzl TE. Experiences in renal transplantation. Philadelphia: Saunders, 1964: 383
- Stein DP, Lederman RJ, Vogt DP, Carey WD, Broughan TA. Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neurol.* 1992; 31: 644-649
- Steinmüller T, Stockmann M, Bechstein WO, Settmacher U, Jonas S, Neuhaus P. Liver transplantation and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 401-405

- Steinmüller T. Auswirkungen der Lebertransplantation und Immunsuppression auf den Glukosestoffwechsel. Habilitationsschrift, HU-Berlin, 1997
- Stewart SF, Hudson M, Talbot T, Manas D, Day CP. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation. *Lancet*. 2001; 357: 609-610
- Strassburg CP, Becker T, Klempnauer J, Manns MP. Liver transplantation: deciding between need and donor allocation. *Internist (Berl)*. 2004; 45: 1233-1245
- Strassburg CP, Manns MP. Partial liver transplantation and living donation from the viewpoint of internal medicine. *Internist (Berl)*. 2002; 43: 1551-1558
- Strouse TB, el-Saden SM, Glaser NE, Bonds C, Ayars N, Busuttil RW. Immunosuppressant neurotoxicity in liver transplant recipients. Clinical challenges for the consultation-liaison psychiatrist. *Psychosomatics*. 1998; 39: 124-133
- Sumrani NB, Delaney V, Ding ZK, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, Butt KM, Hong JH. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era – an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991; 51: 343-347
- Suthanthiran M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 1994; 331: 365-376
- Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf*. 1999; 20: 437-449
- Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, Nakamura K, Ogawa T, Atumaru C, Hirano Y, Ohara K, Ohtsuka K, Shimomura K. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation* 1995; 59: 1606-1613

- Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Schwartz L, Augustine J. Hypertension after liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1995; 1: 20-28
- Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transplant* 2000; 6: 521-530
- Textor SC, Wiesner R, Wilson DJ, Porayko M, Romero JC, Burnett JC Jr, Gores G, Hay E, Dickson ER, Krom RA. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 1332-1339
- Textor SC. De novo hypertension after liver transplantation. *Hypertension* 1993; 22: 257-267
- Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW, Heidecke CD, Lear PA, Strom TB. Mechanisms of rejection and prolongation of vascularized organ allografts. *Immunol Rev.* 1984; 77: 185-216
- Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW. Acute rejection. In: Tilney NL, Strom TB, Paul LC, eds. *Transplantation Biology: Cellular and molecular aspects.* Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996: 556-566
- Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW. The biology of acute transplant rejection. *Ann Surg.* 1991; 214: 98-106
- Tolkoff-Rubin NE. Dialysis and transplantation. In: Dale DC, Federman DD, eds. *Scientific American Medicine.* New York, 1997
- Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, Gonzalez JM, Suki WN. FK506-associated thrombotic microangiopathy: report of two cases and review of the literature. *Transplantation* 1999; 67: 539-544

Trotter JF. Sirolimus in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003; 35: 193-200

United Network for Organ Sharing, 1999: Organ Distribution: Allocation of Livers.
www.unos.org/PublicComment/pubcommentProp_1.pdf - 2002-12-12 (Zugriffsdatum:
 15.07.2004)

Viberti G. Diabetes mellitus. a major challenge in transplantation. *Transplantation Proc.* 2001; 33: 3-7

Volkert R. Interventionelle Kardiologie: Sirolimus-Stent vermeidet Restenosen. *Dtsch Ärztebl* 2002; 99: 1612

Warrens AN. The evolving role of mycophenolate mofetil in renal transplantation. *QJM* 2000; 93: 15-29

Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 930-937

Weir M. Impact of immunosuppressive regimes on posttransplantant diabetes mellitus. *Transplantation Proc.* 2001; 33: 23-26

Wheatley HC, Datzman M, Williams JW, Miles DE, Hatch FE. Long term effects of cyclosporine on renal function in liver transplant recipients. *Transplantation* 1987; 43: 641-647

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R, United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96

- Wiesner RH, Ludwig J, van Hoek B, Krom RA. Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology* 1991; 14: 721-729
- Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001; 7: 567-580
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA.* 2003; 289: 2363-2369
- Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 1007-1012
- Yu AS, Ahmed A, Keeffe EB. Liver transplantation: evolving patient selection criteria. *Can J Gastroenterol.* 2001; 15: 729-738
- Zaghla H, Selby RR, Chan LS, Kahn JA, Donovan JA, Jabbour N, Genyk Y, Mateo R, Gagandeep S, Sher LS, Ramicone E, Fong TL. A comparison of sirolimus vs. calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapies in liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 513-520
- Zhang Y, Wat N, Stratton IM, Warren-Perry MG, Orho M, Groop L, Turner RC. UKPDS 19: Heterogeneity in NIDDM: separate contributions of IRS-1 and beta 3-adrenergic-receptor mutations to insulin resistance and obesity respectively with no evidence for glycogen synthase gene mutations. UK Prospective Diabetes Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1505-1510

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. René H. Tolba danke ich herzlich für die Bereitstellung und Überlassung des Themas sowie für seine außergewöhnliche Hilfsbereitschaft, Energie und hervorragende Betreuung, welche wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Insbesondere gilt hier mein Dank für seine häufige, kritische und zeitaufwändige Durchsicht des Manuskriptes und seine zahlreichen konstruktiven Denkanstöße.

Ein herzlicher Dank gilt Frau Petra Knipper in der Transplantationsambulanz der Chirurgischen Klinik, die mir einige Einblicke in die klinischen Seiten der Transplantationsmedizin ermöglichte.

Frau Ute Lohmer danke ich für ihre freundliche Unterstützung und ihre Hilfsbereitschaft in bezug auf die Beschaffung der auszuwertenden, nützlichen Patientendaten.

Auch Herrn Meinhard Mende aus dem Institut für Biometrie und medizinische Statistik der Universität Bonn danke ich sehr für die statistische Beratung und wichtige Erklärungsansätze.

Desweiteren bedanke ich mich bei Herrn Klein, der mir bei der Beschaffung von Patientenakten im Archiv tatkräftig zur Seite stand.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und ihr Verständnis, im Besonderen denen der Chirurgischen Ambulanz und der Patientenaufnahme.

Frau Leyendecker danke ich ebenfalls für ihre Unterstützung während der Zeit, die ich im Haus für Experimentelle Therapie der Chirurgischen Forschung verbrachte.

Meinen Eltern Birgit und Dr. med. Arnold Broja danke ich dafür, dass sie mir während meines Studiums und der Zeit, die ich auf die Fertigstellung dieser Arbeit aufgewendet habe, immer rat- und tatkräftig zur Seite standen, sei es in zwischenmenschlicher oder auch in fachbezogener Hinsicht.

Abschließend und ganz besonders möchte ich meiner Freundin Gabriela Tenberg für ihre Hilfe und Unterstützung danken.